

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 240**

51 Int. Cl.:

C07D 239/90 (2006.01)

C07D 239/88 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2013 PCT/IB2013/055618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009872**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2013 E 13742752 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2870140**

54 Título: **Derivados de tetrahidroquinazolinona como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

09.07.2012 IN KO07622012

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2016

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway
Santacruz (East), Mumbai 400055, IN**

72 Inventor/es:

**JANA, GOURHARI;
KURHADE, SANJAY PRALHAD;
JAGDALE, ARUN RANGNATH;
KUKREJA, GAGAN;
SINHA, NEELIMA;
PALLE, VENKATA P. y
KAMBOJ, RAJENDER KUMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 595 240 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidroquinazolinona como inhibidores de PARP

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de tetrahidroquinazolinona, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, combinaciones con medicamento adecuado, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, métodos de preparación de derivados de tetrahidroquinazolinona, y compuestos para su uso como inhibidores de PARP.

Remisión a una solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de India con número 0762/KOL/2012, presentada el 9 de julio de 2012.

Antecedentes de la invención

La poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP; 113 kDa) es una enzima que cataliza la adición de residuos de ADP-ribosa a diversas proteínas diana. La reacción requiere NAD^+ como sustrato. Se conocen tantas como 18 isoformas de PARP. PARP1 y PARP2 son las que guardan más relación [un 60 % idéntico en PARP1 se activa por SSB (*single-strand breaks* (roturas de cadena simple)) en ADN]. La ribosilación de ADP se produce en los grupos carboxilato de residuos de ácido glutámico o ácido aspártico en proteínasceptoras y da como resultado la modulación de la actividad catalítica e interacciones proteína-proteína de las proteínas diana (por ejemplo, modulación de la estructura de cromatina, síntesis de ADN, reparación del ADN (*Base Excision Repair* o BER (reparación por excisión de bases)), transcripción, y/o progresión del ciclo celular. PARP se une a roturas de cadena simple así como roturas de cadena doble de ADN. La unión de PARP al ADN dañado conduce a la activación de la enzima. PARP lleva a cabo la ribosilación de ADP de proteínas implicadas en la reparación del ADN (por ejemplo, BER) incluyéndose ella misma. La automodificación de PARP da como resultado su liberación a partir del ADN, lo que permite a la maquinaria de reparación del ADN acceder al sitio dañado del ADN y llevar a cabo el proceso de reparación.

La sobreactivación de PARP conduce a la muerte celular necrótica como resultado del agotamiento de NAD^+ y ATP.

Los pacientes con cáncer que han sido sometidos a radioterapia o han sido tratados con agentes quimioterápicos que dañan el ADN (por ejemplo, cisplatino, irinotecan, temozolomida) albergan roturas de cadena de ADN. La activación de PARP en tales casos permite la reparación del ADN dañado, conduciendo así a una resistencia indeseable a los agentes quimioterápicos (y la consecuente ineficacia). En un escenario de este tipo, se espera que el tratamiento con un inhibidor de PARP haga ineficiente el proceso de reparación y provoque la muerte celular.

BRCA1 y BRCA2 desempeñan un papel importante en HR (*Homologous Recombination* (recombinación homóloga). Las roturas de ADN que surgen durante la replicación del ADN se pueden reparar solo por HR. Una exposición continua de células deficientes en BRCA1/BRCA2 al inhibidor de PARP da como resultado la acumulación de roturas de cadena doble de ADN seguido de apoptosis (letalidad sintética). Los cánceres de mama triple negativos (TNBC) son también marcadamente sensibles a PARP, puesto que también albergan defectos en la maquinaria de reparación del ADN. Recientemente, se ha mostrado que también las células cancerosas deficientes en USP11 y las células de cáncer de endometrio deficientes en PTEN son sensibles a los inhibidores de PARP. Los inhibidores de PARP tienen por lo tanto un potencial inmenso para ser usados para la quimioterapia anticancerígena. [*Biochem. J.*, (1999) 342, 249 - 268; *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, 46 : 95 - 116; *E. Journal Cancer* 4 6 (2010) 9 - 20]. Además, PARP se ha implicado en varios estados patológicos distintos del cáncer. Estos incluyen trastornos tales como apoplejía, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, meningitis, infarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica y otros trastornos relacionados con la vasculatura. En experimentos con animales, los ratones PARP-/- mostraron una función motora y de memoria mejorada después de CCI (*Controlled Cortical Impact* (impacto cortical controlado)) frente a los ratones PARP +/+ (*J Cereb Blood Flow Metab.* 1999, Vol. 19. n.º 8, 835).

Aunque se han realizado intentos para desarrollar inhibidores de PARP para tratar el cáncer y otras enfermedades, no se ha logrado un tratamiento satisfactorio. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha de nuevos inhibidores de PARP y un régimen de tratamiento con los mismos.

Kazuki Ohno *et al.* "Docking study and binding free energy calculation of Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors" *Journal of Molecular Modelling*, Springer Verlag, DE, vol. 17, n.º 2, 18 de mayo de 2010 (18 - 05 - 2010), páginas 383 - 389, XP019877453, ISSN: 0948-5023, DOI: 10.1007/S00894-010-0728-2 desvela la simulación de la dinámica molecular de seis ligandos (compuestos C1 a C6) es decir seis inhibidores de PARP1 para predecir la potencia de los compuestos. Las metodologías usadas para calcular la energía libre de los compuestos en relación con su actividad son los algoritmos de MM-CAFFEE y MM-PBSA.

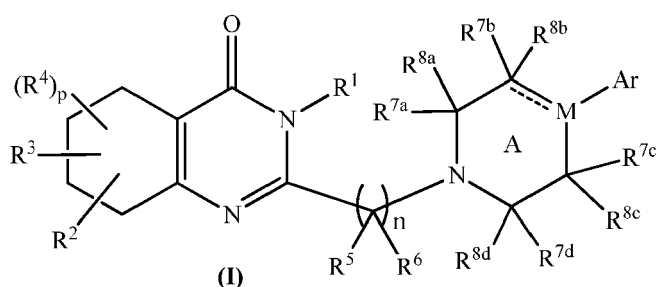
65

Ishida J *et al.* "4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, an excellent fragment to improve the potency of PARP-1 inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Pergamon, vol. 15, n.º 19, 1 de octubre de 2005 (01 - 10 - 2005), páginas 4221 - 4225, XP027801419, ISSN: 0960-894X desvela la síntesis y la actividad *in vitro* de derivados de pirimidinona bicíclicos, derivados de ftalazin-1(2H)-ona 4-sustituidos, derivados de fenantiridin-6(5H)-ona unidos con fragmentos de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina a través de espaciadores de alquilo.

El documento EP 1396488 A1 (Mitsubishi Pharma Corp) desvela un inhibidor de poli (ADP-ribosa) sintasa y un fármaco para el tratamiento del infarto cerebral asociado.

Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con un medicamento adecuado, su composición farmacéutica y su uso como inhibidor de PARP,



en el que, M se selecciona de entre C, CH y N;

----- es un enlace sencillo cuando M se selecciona como N, y ----- es un enlace o bien simple o bien doble cuando M se selecciona como CH o C respectivamente;

R¹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

los grupos R² y R³ están unidos o bien al mismo átomo de carbono o bien a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo carbocíclico, y R² y R³ junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;

R⁴ se selecciona de manera independiente en cada aparición de entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹, o R⁵ y R⁶ constituyen, de forma conjunta, oxo (=O), o tanto R⁵ como R⁶ unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o, cuando estos están unidos a átomos de carbono adyacentes, forman un enlace pi que une dichos átomos de carbono.

cada uno de R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹; o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} forman oxo (=O), o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, haciendo de este modo el anillo 'A' o bien un espiro-biciclo o bien un biciclo condensado o bien un biciclo con puente;

Ar se selecciona de entre arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

p es un número entero seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3;

n es un número entero seleccionado de entre 1, 2, 3, y 4;

R⁹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

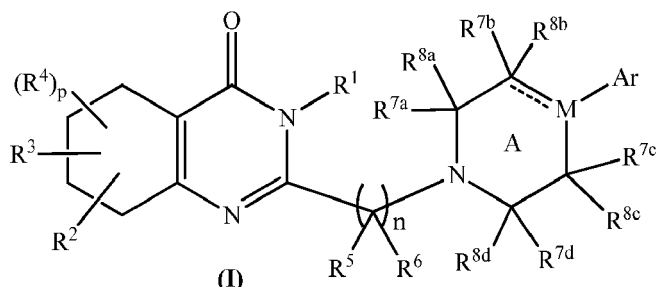
cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PARP en un mamífero que padece del mismo, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero, su sal farmacéuticamente aceptable, su combinación con un medicamento adecuado, su composición farmacéutica, un proceso para la preparación de dicho compuesto anterior que tiene actividad de inhibición de PARP,



10 en el que,

M se selecciona de entre C, CH y N;

----- es un enlace sencillo cuando M se selecciona como N, y ----- es un enlace o bien simple o bien doble cuando M se selecciona como CH o C respectivamente;

15 R¹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

los grupos R² y R³ están unidos o bien al mismo átomo de carbono o bien a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo carbocíclico, y R² y R³ junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;

20 R⁴ se selecciona de manera independiente en cada aparición de entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹, o R⁵ y R⁶ constituyen, de forma conjunta, oxo (=O), o tanto R⁵ como R⁶ unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o, cuando estos están unidos a átomos de carbono adyacentes, forman un enlace pi que une dichos átomos de carbono.

25 cada uno de R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹ y -N(R¹⁰)R¹¹; o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} forman oxo (=O), o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a}, R^{8a}, R^{7b}, R^{8b}, R^{7c}, R^{8c}, R^{7d} y R^{8d} tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, haciendo de este modo el anillo 'A' o bien un espiro-biciclo o bien un biciclo condensado o bien un biciclo con puente;

Ar se selecciona de entre arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

35 p es un número entero seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3;

n es un número entero seleccionado de entre 1, 2, 3, y 4;

R⁹ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;

40 cuando un grupo alquilo o un grupo alqueno está sustituido, cada uno de los mismos está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, -OR⁹, -SO₂(alquilo), -C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², -C(=O)N(alquilo)₂, -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R¹² y -N(alquilo)R¹²;

45 cuando 'cicloalquilo', 'cicloalqueno' y 'carbociclo' está sustituido, el grupo cicloalquilo, cicloalqueno o carbociclo está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, -OR⁹, -SO₂(alquilo), -C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², -C(=O)N(alquilo)R¹², -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R¹², -N(alquilo)₂;

50 cuando el grupo arilo está sustituido, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo -SO₂-perhaloalquilo, N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -O(C=O)N(alquilo)H, -O(C=O)N(alquilo)₂, -O(C=O)N(cicloalquilo)H, -N(H)C(=O)N(arilo)H, -N(H)C(=O)N(alquilo)H y N(H)C(=O)NH₂;

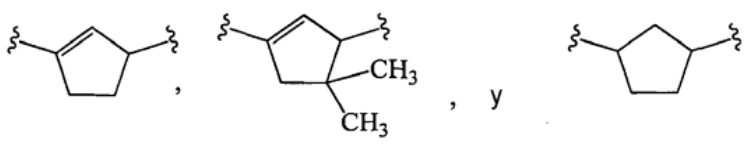
55 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -

SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -O(C=O)N(alquilo)H, -O(C=O)N(alquilo)₂, -O(C=O)N(cicloalquilo)H, -N(H)C(=O)N(arilo)H, -N(H)C(=O)N(alquilo)H y -N(H)C(=O)NH₂;

5 cuando el grupo heterocíclico está sustituido, este está sustituido o bien en un átomo de carbono de anillo o bien en un heteroátomo de anillo y, cuando este está sustituido en un átomo de carbono de anillo, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, -OR¹², -SO₂(alquilo), -C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², -C(=O)N(alquilo)R¹², -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R¹², -N(alquilo)₂; y, cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno de anillo, este está sustituido con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, -SO₂(alquilo), -C(=O)(alquilo), C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², y -C(=O)N(alquilo)R¹²;

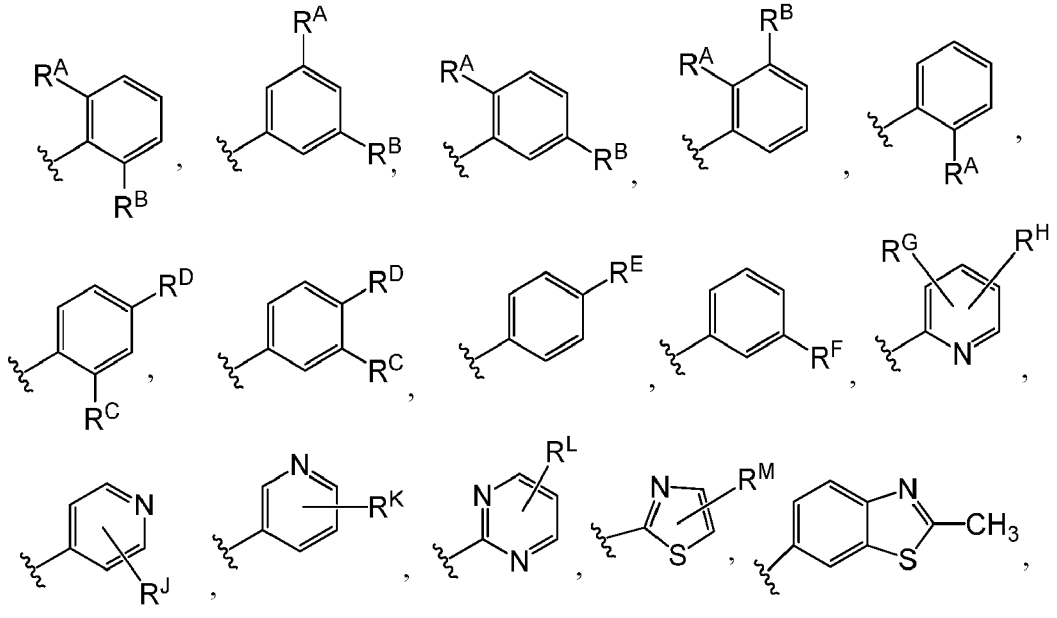
10 R¹² se selecciona de entre hidrógeno y alquilo; y R^{12a} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo. 'n' se selecciona en particular como 3. cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno y metilo; o R⁵, R⁶ y el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos entre sí forman un carbociclo, que puede estar sustituido con de 1 a 3 grupos alquilo.

15 R⁵, R⁶ y los átomos de carbono a los que los mismos están unidos entre sí forman un carbociclo sustituido o no sustituido, en el que dicho carbociclo se selecciona en particular de entre

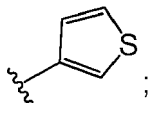


25 Ar se selecciona en particular de entre fenilo sustituido o no sustituido, piridinilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido y benzotiazolilo sustituido o no sustituido, en el que el grupo fenilo sustituido, piridinilo sustituido, tiazolilo sustituido o benzotiazolilo sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halo, ciano, tiofenilo, fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, N-metilcarbamóilo, N,N-dimetilcarbamóilo y N-ciclopropilcarbamóilo.

Ar se selecciona más en particular de entre



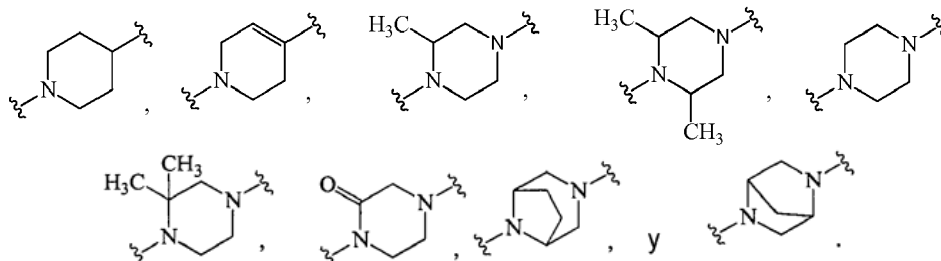
35 y



en el que, R^A y R^B se seleccionan de manera independiente de entre halógeno y metilo, R^C se selecciona de entre halógeno, metilo y metoxi, R^D se selecciona de entre halógeno, ciano, metilo, N-metilcarbamóilo, R^E se selecciona

de entre hidrógeno, halógeno, metilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y 3-tiofenilo, R^F se selecciona de entre halógeno, metilo, N-metilcarbamoilo y trifluorometilo, R^G y R^H se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, metilo y N-metilcarbamoilo, R^J se selecciona de entre hidrógeno y metilo, R^K se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, metilo y fenilo, R^L se selecciona de entre hidrógeno y etilo, y R^M se selecciona de entre hidrógeno, metilo y N-metilcarbamoilo.

El anillo A se selecciona más en particular de entre



Las expresiones generales que se usan en la fórmula se pueden definir tal como sigue; no obstante, el significado que se expone no se debería interpretar como limitante del alcance de la expresión en sí.

La expresión 'alquilo', tal como se usa en la presente memoria, quiere decir un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, la cadena de alquilo puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más Preferiblemente, la cadena de alquilo puede contener hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. La expresión 'alqueno', tal como se usa en la presente memoria, quiere decir un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace. El 'alquilo' y el 'alqueno' tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-OR^{12a}$, $-SO_2$ (alquilo), $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)N(H)R^{12}$, $-C(=O)N$ (alquilo) $_2$, $-N(H)C(=O)$ (alquilo), $-N(H)R^{12}$ y $-N$ (alquilo) $_2$; R^{12} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo; y R^{12a} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alqueno y perhaloalquilo.

La expresión 'perhaloalquilo', tal como se usa en la presente memoria, quiere decir un grupo alquilo tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento en el que la totalidad de los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno. El grupo perhaloalquilo se ejemplifica mediante trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

La expresión 'cicloalquilo' tal como se usa en el presente documento, quiere decir un sistema de anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente un anillo de cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillo bicíclico incluyen sistema de anillo cíclico condensado a través de un enlace con otro sistema cíclico que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los anillos bicíclicos también incluyen sistemas espirocíclicos en los que el segundo anillo queda anulado en un único átomo de carbono. Los sistemas de anillo bicíclico también se ejemplifican mediante un sistema de anillo monocíclico con puente en que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo bicíclico incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptano, octahidro-1H-indeno, espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-pentaleno]. Los sistemas de anillo tricíclicos son los sistemas en los que los sistemas bicíclicos tal como se ha descrito en lo que antecede se anulan adicionalmente con el tercer anillo, que puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. Los sistemas de anillo tricíclicos también se ejemplifican mediante un sistema de anillo bicíclico en que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o un puente de alqueno. Los ejemplos representativos de sistemas de anillo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). La expresión 'cicloalqueno', tal como se usa en la presente memoria, quiere decir un grupo cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace. La expresión 'carbociclo', tal como se usa en la presente memoria, quiere decir un sistema cíclico que está constituido por átomos de carbono, que incluye cicloalquilo, cicloalqueno y arilo.

El 'cicloalquilo', el 'cicloalqueno' y el 'carbociclo' tal como se han definido en lo que antecede en el presente documento pueden estar sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, $-OR^{12}$, $-SO_2$ (alquilo), $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)N(H)R^{12}$, $-C(=O)N$ (alquilo) $_2$, $-N(H)C(=O)$ (alquilo), $-N(H)R^{12}$, $-N$ (alquilo) $_2$; R^{12} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo; y R^{12a} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo.

La expresión 'arilo', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno, y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados, por ejemplo, tetrahidro-naftaleno. El 'arilo' tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento puede estar sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -O(C=O)N(alquilo)H, -O(C=O)N(alquilo)₂, -O(C=O)N(cicloalquilo)H, -N(H)C(=O)N(aril)H, -N(H)C(=O)N(alquilo)H y N(H)C(=O)NH₂.

La expresión 'heteroarilo', tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 - 14 miembros que tiene 1 - 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de entre O, N o S, y siendo carbono los átomos restantes en el anillo (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique otra cosa), en el que al menos un anillo en el sistema de anillo es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, 1-oxo-piridilo, furano, tienilo, pirrolo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofurano, indolizino, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazol[3,4]pirimidinilo y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c] isoxazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindol-5-ilo y similares.

El 'heteroarilo' tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, -O-alquilo, -O-perhaloalquilo, -N(alquilo)alquilo, -N(H)alquilo, -NH₂, -SO₂-alquilo, -SO₂-perhaloalquilo, -N(alquilo)C(=O)alquilo, -N(H)C(=O)alquilo, -C(=O)N(alquilo)alquilo, -C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -O(C=O)N(alquilo)H, -O(C=O)N(alquilo)₂, -O(C=O)N(cicloalquilo)H, -N(H)C(=O)N(aril)H, -N(H)C(=O)N(alquilo)H y N(H)C(=O)NH₂.

La expresión 'heterociclo' o 'heterocíclico' tal como se usa en el presente documento, quiere decir un grupo 'cicloalquilo' en el que uno o más de los átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de entre N, S y O. El heterociclo puede estar conectado con el resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno que esté contenido en el interior del heterociclo. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolino, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazolinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, 1.1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolino sulfona), tiopirano y tritiano. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero sin limitación, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioalilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. La expresión heterociclo también incluye sistemas heterocíclicos de espiral y con puente tales como azabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[3.3.1]nonano, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo, 5-azaespiro[2.5]octan-5-ilo, 4-azaespiro[2.4]heptan-4-ilo, y similares.

El 'heterociclo' tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento, en el que el carbono de anillo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, -OR¹², -SO₂(alquilo), -C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², -C(=O)N(alquilo)R¹², -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R¹², -N(alquilo)₂, R¹² se selecciona de entre hidrógeno y alquilo;

El 'heterociclo' tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento, en el que el nitrógeno de anillo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, -SO₂(alquilo), -C(=O)(alquilo), C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², y -C(=O)N(alquilo)R¹²; R¹² se selecciona de entre hidrógeno y alquilo.

La expresión 'oxo' quiere decir un oxígeno divalente (=O) unido al grupo precursor. Por ejemplo, oxo unido a carbono forma un carbonilo, oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona, y similares. La expresión

'anulado' quiere decir que el sistema de anillo en consideración se anula o bien con otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o bien a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de sistemas de anillos condensados o de espiro. La expresión 'con puente' quiere decir que el sistema de anillo en consideración contiene un puente de alquileo que tiene de 1 a 4 unidades de metileno uniendo dos átomos no adyacentes en el anillo.

5 Siempre que se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo C₁ a C₂₀, alquenilo C₂ a C₂₀ etc.), se contempla especialmente que también se pueda usar cualquier sub intervalo o número individual de átomos de carbono que caiga dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, por ejemplo, la enumeración de un intervalo de 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁ a C₆), 2 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₂ a C₆), 3 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₃ a C₆), tal como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alquenilo, etc.) al que se haga referencia en el presente documento abarca y describe, en concreto, 10 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier sub intervalo del mismo (por ejemplo, 1 - 2 átomos de carbono, 1 - 3 átomos de carbono, 1 - 4 átomos de carbono, 1 - 5 átomos de carbono, 1 - 6 átomos de carbono, 2 - 3 átomos de carbono, 2 - 4 átomos de carbono, 2 - 5 átomos de carbono, 2 - 6 átomos de carbono, 3 - 4 átomos de carbono, 3 - 5 átomos de carbono, 3 - 6 átomos de carbono, 4 - 5 átomos de carbono, 4 - 6 átomos de carbono, según sea apropiado).

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un compuesto, sus estereoisómeros, racematos, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se ha descrito en lo que antecede en el presente documento en el que el compuesto de la fórmula general (I) se selecciona de entre:

20 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 1);
 2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 2);
 25 2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 3);
 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-4a',5',6',7'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(8a'H)-ona (Compuesto 4);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 5);
 30 2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 6);
 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 7);
 35 2'-(3-(8-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 8);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 9);
 2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 10);
 40 2'-(3-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 11);
 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 12);
 45 2'-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 13);
 2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 14);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 15);
 50 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 16);
 2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 17);
 55 2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 18);
 2'-(3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 19);
 2'-(3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 20);
 60 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)butil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 21);
 2'-(3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 22);
 2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 23);
 65 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona (Compuesto

- 24);
 2-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona (Compuesto 25);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-
 ona (Compuesto 26);
 5 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 27);
 2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 28);
 10 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 29);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbutil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 30);
 (E)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbut-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 31);
 15 2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto
 32);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-oxopiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 33);
 20 2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 (Compuesto 34);
 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 35);
 2-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 36);
 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 37);
 25 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 38);
 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-
 ona (Compuesto 39);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 40);
 30 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 41);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 42);
 35 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 43);
 N-ciclopropil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-
 il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 44);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 45);
 40 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 46);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 47);
 45 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 48);
 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 49);
 2'-(3-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 50);
 50 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 51);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 52);
 55 (S)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-
 il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 53);
 (R)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-
 il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 54);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 55);
 60 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-
 4'(5'H)-ona (Compuesto 56);
 (R)-2'-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 57);
 65 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-
 quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 58);

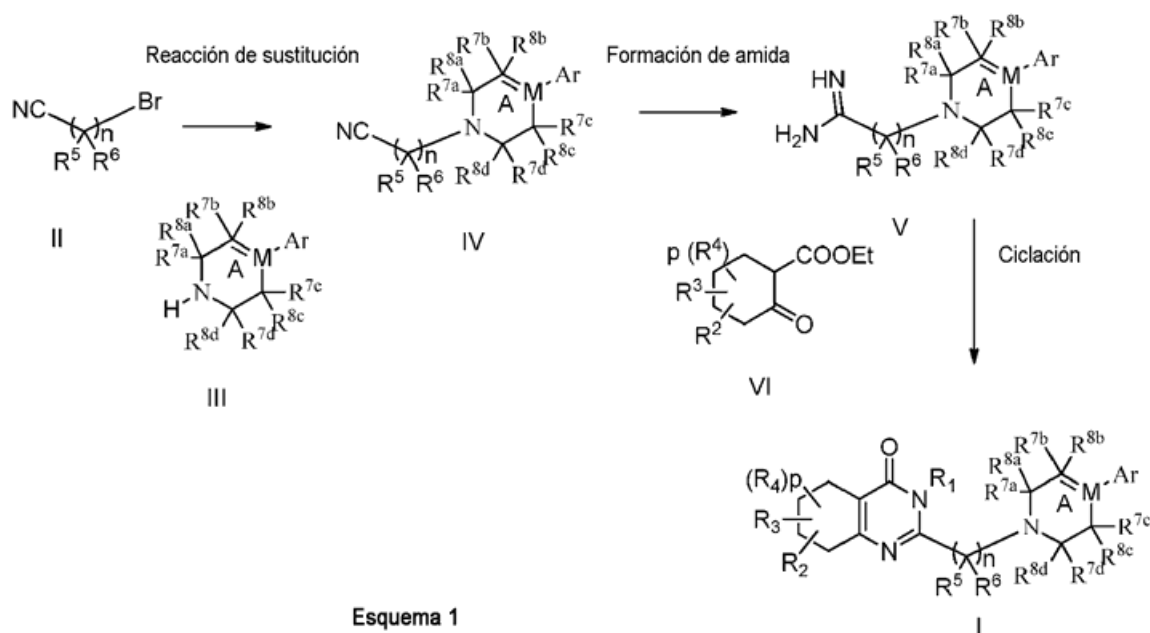
- (R)-2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 59);
- (R)-2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 60);
- 5 (R)-2'-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 61);
- (R)-2'-(3-(4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 62);
- 10 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 63);
- (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 64);
- (R)-2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 65);
- 15 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 66);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 67);
- 20 (R)-3-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 68);
- (R)-N,N-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 69);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 70);
- 25 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 71);
- (R)-N-metil-4-(1-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (Compuesto 72);
- 30 (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 73);
- (R)-2'-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 74);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 75);
- 35 (R)-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 76);
- (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 77);
- 40 (R)-2'-(3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 78);
- (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 79);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 80);
- 45 (R)-2'-(3-(4-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 81);
- (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 82);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 83);
- 50 (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 84);
- (R)-2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 85);
- 55 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 86);
- (R)-N-metil-3-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 87);
- (R)-2'-(3-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 88);
- 60 (R)-2-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 89);
- (R)-2'-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 90);
- 65 (R)-2'-(3-(4-(tiofen-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 91);

- (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 92);
- (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 93);
- 5 (R)-2-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 94);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 95);
- 10 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 96);
- (R)-N,3-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 97);
- (R)-N,2-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 98);
- 15 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 99);
- (R)-2'-(3-(4-(2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 100);
- 20 (R)-2'-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 101);
- (R)-2'-(3-(4-(4-metil-tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 102);
- (R)-5-cloro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 103);
- 25 (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Compuesto 104);
- (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida (Compuesto 105);
- 30 (R)-2'-(3-(4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 106);
- (R)-2'-(3-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 107);
- (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 108);
- 35 (R)-2'-(3-(4-(3,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 109);
- (R)-2'-(3-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 110);
- 40 (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzotrilo (Compuesto 111);
- (R)-5-fluoro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 112);
- (R)-2'-(3-(4-(5-metil-tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 113);
- 45 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 114);
- (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 115);
- 50 (R)-2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 116);
- (R)-2'-(3-(4-fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 117);
- 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 118);
- 55 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 119);
- 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 120);
- 60 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 121);
- (R)-2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 122);
- (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 123);
- 65 (R)-2'-(3-(4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 124);

- (R)-2'-(3-(4-(4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 125);
- (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 126);
- 5 (R)-2-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzotrilo (Compuesto 127);
- (R)-2'-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 128);
- 10 (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 129);
- (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)isonicotinamida (Compuesto 130);
- (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 131);
- 15 (R)-2'-(3-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 132);
- (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 133);
- 20 (R)-3-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 134);
- (R)-2'-(3-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 135);
- (R)-2'-(3-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 136);
- 25 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 137);
- (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 138);
- 30 (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-6-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 139);
- (R)-2'-(3-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 140);
- (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 141);
- 35 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 142);
- (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 143);
- 40 (R)-2'-(3-(4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 144);
- (R)-2'-(3-(4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 145);
- (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 146);
- 45 (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 147);
- (R)-2'-(3-(4-(4-(tiofen-3-il)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 148);
- 50 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 149);
- 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 150);
- 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 151);
- 55 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 152);
- 2'-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 153);
- 2'-((1S,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 154);
- 60 2'-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 155);
- 2'-((1R,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 156);
- 65 (R)-2'-(3-(4-(6-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 157);

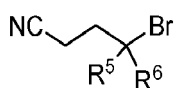
(R)-2'-(3-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 158); y
 2'-(3-(3-(4-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 159).

- 5 De acuerdo con una característica de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (I) en el que la totalidad de los símbolos se han definido en lo que antecede, se puede preparar mediante los métodos que se dan en lo sucesivo.
- 10 El esquema 1 muestra un método de preparación de un compuesto de acuerdo con una realización de la fórmula I. El compuesto de la fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula II en el que los símbolos son los mismos que se han descrito a continuación de la fórmula genérica I.

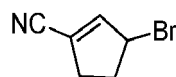


- 15 El compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en el que todos los símbolos son tal como se define a continuación de la fórmula I, en una condición adecuada que se requiere o que se usa en general en la química orgánica de síntesis en presencia de disolventes adecuados, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloroforno y diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno y tolueno, un disolvente de tipo éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, trietilamina, dietilisopropilamina, para dar un compuesto de la fórmula IV.
- 20 Los compuestos de la fórmula IV en los que todos los símbolos son los mismos que se ha definido en lo que antecede en compuestos de la fórmula I se sometieron a una reacción de formación de amidina en presencia de HCl metanólico seguido de amoniaco metanólico o directamente con metilcloroaluminio amida (MeAl(Cl)NH₂) en tolueno para dar un compuesto de la fórmula V. La reacción se puede realizar de acuerdo con el procedimiento que se da en la bibliografía tal como *Tetrahedron Letter* 1995, 36, 8761.
- 25 El compuesto de la fórmula V o su sal en el que todos los símbolos que se definen en la fórmula general I se puede hacer reaccionar con un cetona cíclica de un compuesto de la fórmula VI o su tautómero, en el que los símbolos son los mismos que para la fórmula general I, en presencia de disolventes adecuados, por ejemplo, metanol o etanol en presencia de un tipo de base apropiado, tal como bases inorgánicas, por ejemplo, un alcóxido, hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino del mismo, o bases orgánicas tales como una trialkil amina, o similares, a una temperatura entre 0 - 120 °C durante un periodo de 1 - 12 h para dar compuestos para la fórmula I.

Más preferiblemente, compuesto de la fórmula II se selecciona de entre compuesto IIA y IIB.

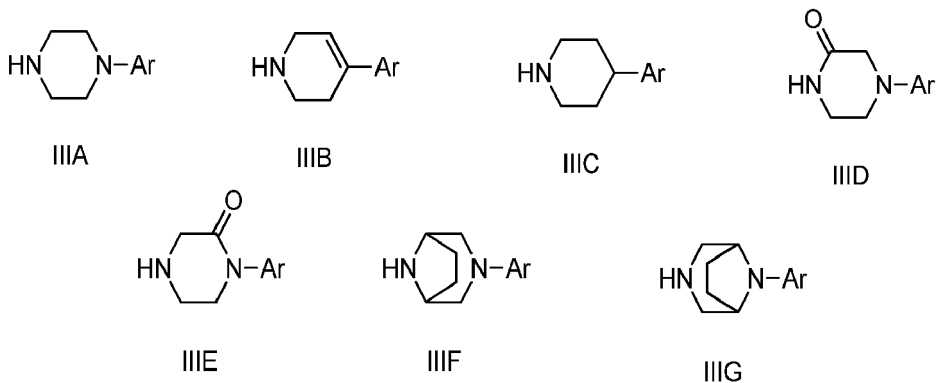


IIA

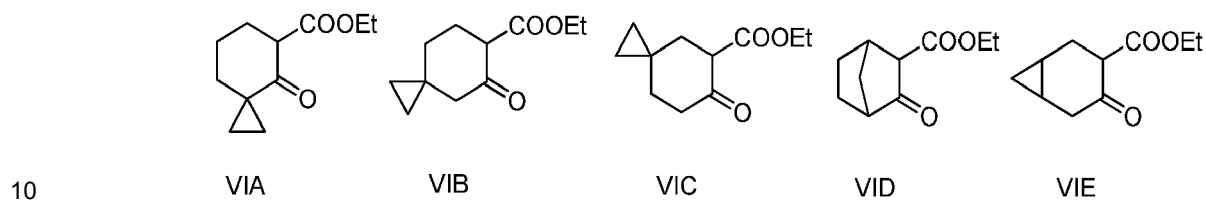


IIB

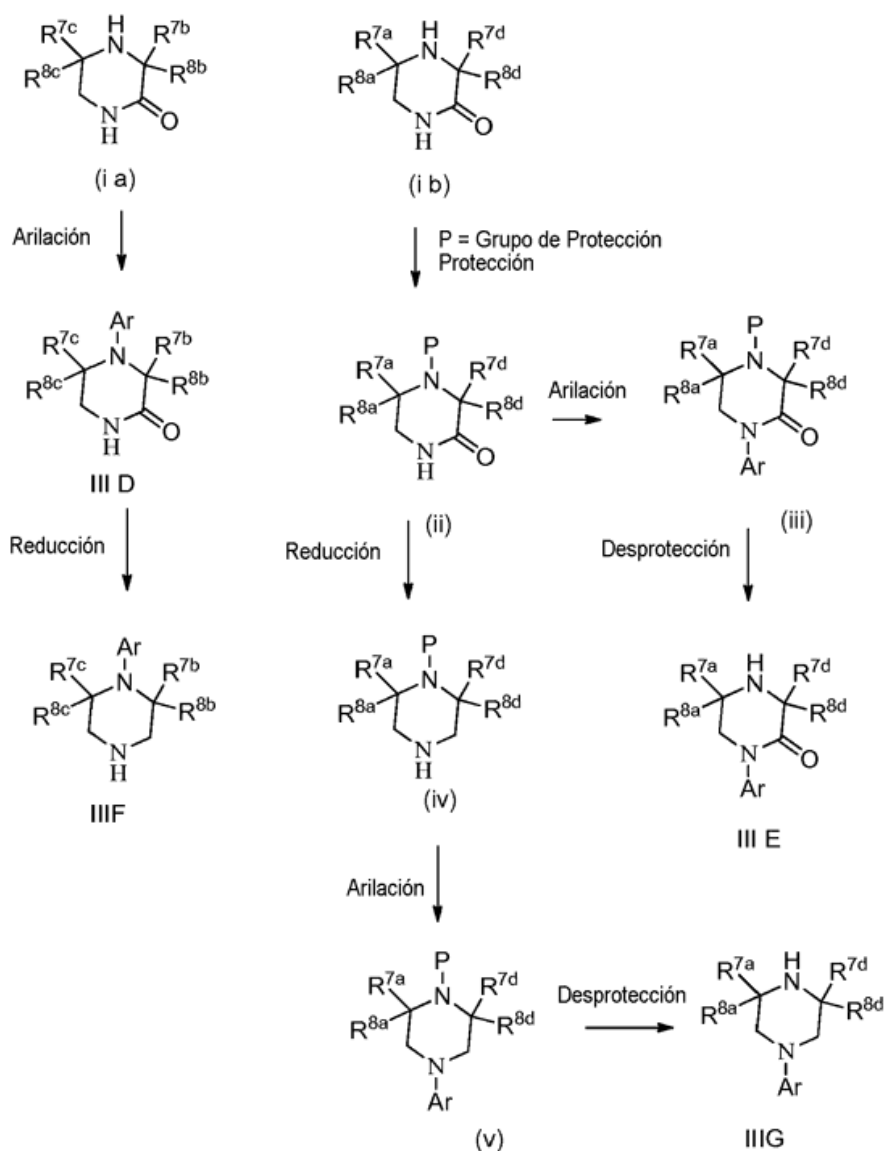
Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula III se selecciona de entre IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF y IIIG.



5 Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula VI se selecciona de entre compuestos VIA, VIB, VIC, VID y VIE. Estos compuestos se pueden sintetizar al seguir los procedimientos que se notifican en los documentos EP2208728, US2010144745, US200715792, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 3211.



10 El esquema 2 muestra un método de preparación de un compuesto de la fórmula III partiendo de un compuesto de la fórmula (i a) y (i b).



Esquema 2

El compuesto de la fórmula III se puede preparar a partir del compuesto que se representa mediante la fórmula general (i a) y (i b). Los compuestos de la fórmula (i a) y (i b) se prepararon, a su vez, por medio de los procedimientos que se describen en la bibliografía tales como los documentos US2002068748, WO2005016900, US20050222166, WO2006051851 y *Tetrahedron*. 1992, 48, 4985.

El compuesto de la fórmula (i b) se puede proteger por medio de cualesquiera grupos de protección de N adecuados que sean conocidos en la literatura para dar un compuesto de la fórmula (ii). En una realización, la reacción de protección se realizó usando haluro de bencilo en presencia de trietilamina en diclorometano.

El compuesto de la fórmula (ii) se sometió a un acoplamiento de Buchwald con Ar-L, en el que Ar es tal como se define en la fórmula I y L es Cl, Br o I para obtener un compuesto de la fórmula (iii). El acoplamiento de Buchwald se puede realizar en cualquier condición de reacción que sea conocida en la técnica. Preferiblemente, el acoplamiento de Buchwald se realiza en un disolvente tal como tolueno, terc-butanol, dimetilformamida, alcohol iso-propílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y/o acetonitrilo, en presencia de una base tal como fosfato de potasio, carbonato de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de cesio, hexametil disilazano de litio o similares, catalizadores de paladio tales como [Pd₂(dba)₃], Pd(OAc)₂ a una temperatura entre 50 - 160 °C y un ligando tal como 2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-Diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-Diciclohexilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), (2-Bifenil) di-terc-butilfosfina (JohnPhos), 2-Diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-Diciclohexilfosfina-2'-metilbifenilo (MePhos) o similares.

Se pueden utilizar cualesquiera grupos de protección adecuados tales como, pero sin limitación, Boc, Cbz, Bn, y estos se pueden retirar del compuesto de la fórmula (iii) para obtener un compuesto de la fórmula III E. La reacción de desprotección de los grupos de protección de N se puede realizar por medio de procedimientos convencionales que se usan en general en la química orgánica de síntesis o que son bien conocidos en la literatura tal como

5 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2ª Edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M.; *Wiley Interscience*, 1999.

El compuesto de la fórmula (ii) se puede tratar con un agente reductor adecuado que sea conocido para convertir amida en amina para dar un compuesto de la fórmula (iv). La reacción se puede realizar usando un agente de reducción tal como LiAlH₄, BH₃ en presencia de disolventes tales como tetrahidrofurano o éter dietílico a una

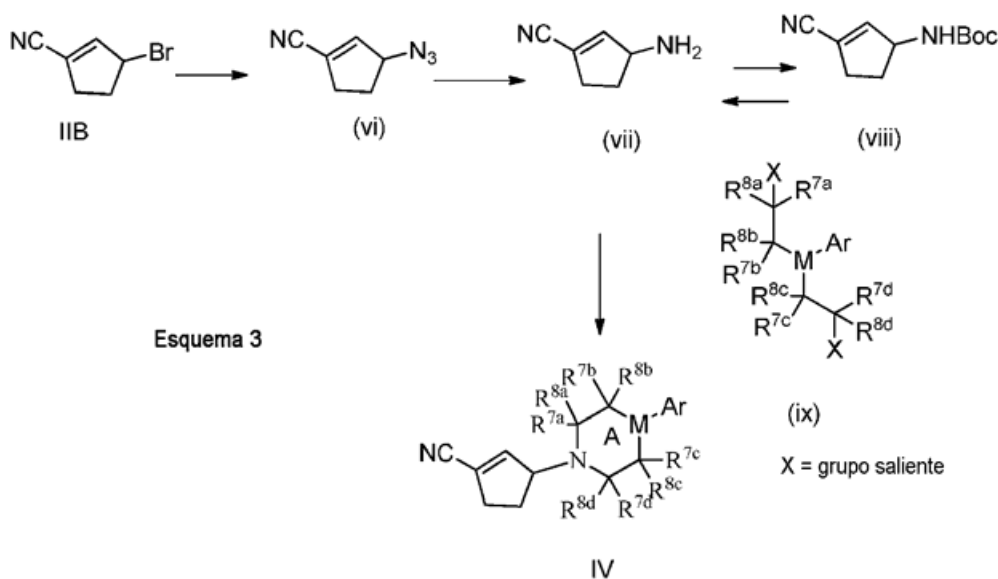
10 temperatura entre 0 - 100 °C.

El compuesto de la fórmula (iv) se sometió a un acoplamiento de Buchwald con Ar-L, en el que Ar es tal como se define en la fórmula I y L es Cl, Br, I para obtener el compuesto de la fórmula (v).

15 Cualesquiera grupos de protección tales como, pero sin limitación, Boc, Cbz, Bn se pueden retirar del compuesto de la fórmula (v) para obtener el compuesto de la fórmula III G. La reacción de desprotección para los grupos de protección de N se puede realizar por medio de procedimientos convencionales que se usan en general en la química orgánica de síntesis o que son bien conocidos en la bibliografía; por ejemplo, Greene T. W., *et al.*, 1999.

20 El compuesto de la fórmula III D se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula (i a) mediante acoplamiento de Buchwald con Ar-L tal como se ha descrito en lo que antecede para la síntesis de un compuesto de la fórmula (iii) a partir del compuesto de la fórmula (ii). Asimismo, el compuesto de la fórmula III F se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula III D mediante la reducción del grupo amida a un grupo amina siguiendo los procedimientos que se han descrito en lo que antecede para la síntesis de un compuesto de la fórmula (iv) a partir del compuesto de la fórmula (i b).

25 El esquema 3 muestra métodos alternativos de preparación de un compuesto de la fórmula IV, en el que el anillo A es III A, a partir del compuesto de la fórmula IIB:



30 El compuesto de la fórmula IIB se hace reaccionar con NaN₃ en una condición adecuada en presencia de un disolvente o disolventes adecuados, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno y tolueno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-

35 dioxano, un disolvente aprótico polar tal como dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidiona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, trietilamina o dietilisopropilamina, para dar un compuesto de la fórmula (vi).

40 El compuesto de la fórmula (vii) o su sal se puede producir a partir del compuesto de la fórmula (vi) en condiciones de reacción adecuadas que se aplican por lo general en una reacción de Staudinger. Esto comporta la formación de fosfzenos a partir del correspondiente compuesto de azido tras la reacción con fosfano, por ejemplo, trifenil fosfeno, fosfito de trialquilo o similares, seguido de hidrólisis de los fosfzenos, que se puede lograr de forma conveniente por

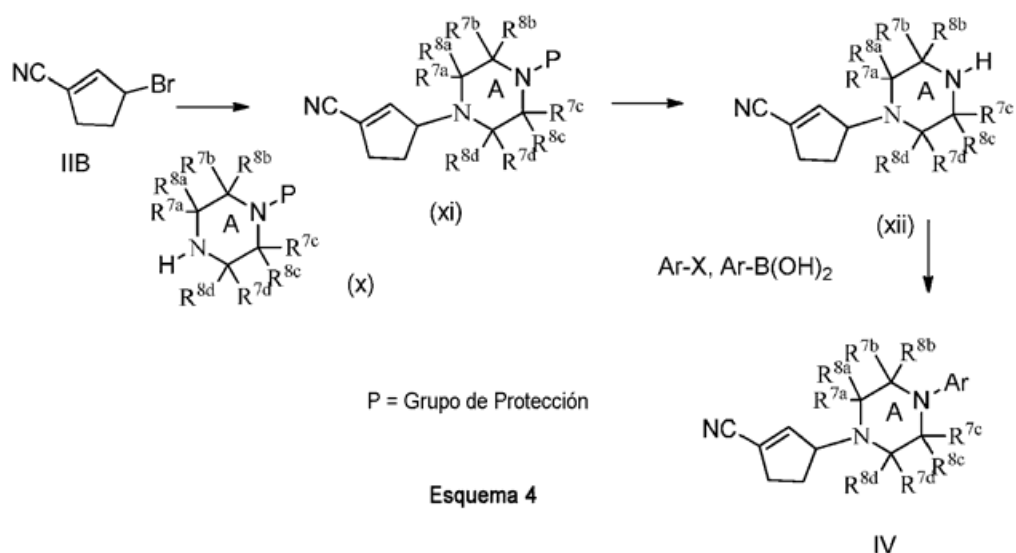
45 reacción con agua. La reacción se realizó en presencia de disolventes adecuados tales como THF, DMF, hidrocarburo halogenado, hidrocarburo aromático, agua o mezclas de los mismos, o similares, a una temperatura entre 0 - 120 °C durante un periodo de 1 - 12 h.

El compuesto de la fórmula (vii) se puede hacer reaccionar adicionalmente con cualesquiera reactivos de protección de N que sean conocidos en la literatura para dar un compuesto de la fórmula (viii). En una realización, la reacción de protección se puede realizar mediante el uso de (Boc)₂O en presencia de trietilamina en diclorometano.

5 Los grupos de protección tales como Boc, Cbz, Bn se pueden retirar del compuesto de la fórmula (viii) para obtener un compuesto de la fórmula (vii). La reacción de desprotección de los grupos de protección de N se puede realizar mediante el uso de procedimientos convencionales que se usan en general en la química orgánica de síntesis o que son bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, Greene, T. W., *et al.*, 1999.

10 El compuesto de la fórmula (vii) se puede tratar con un compuesto de la fórmula (ix) en el que, X es cualquier grupo saliente, por ejemplo Cl, Br, I, OTs, OMs u OTf, y otros símbolos son tal como se ha definido en lo que antecede en la fórmula I en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, o carbonato de sodio a una temperatura entre 20 - 120 °C para obtener el compuesto de la fórmula IV. El compuesto de la fórmula (ix) se puede preparar usando procedimientos que se describen en el documento US20050245534, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 15 3525.

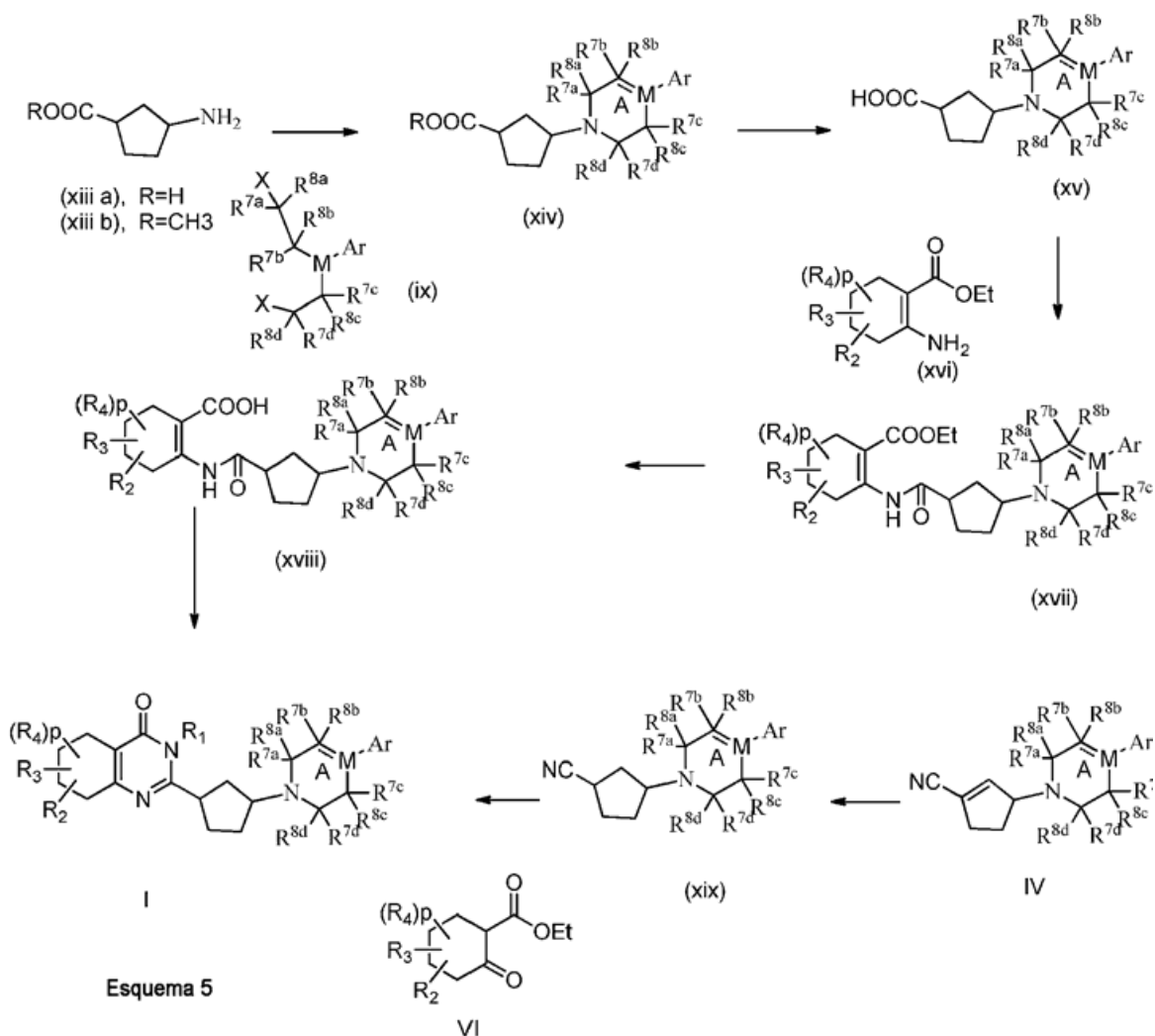
El esquema 4 muestra otro método alternativo más de preparación de un compuesto de IV a partir del compuesto de IIB:



20 El compuesto de la fórmula IV se puede preparar como alternativa a partir del compuesto de la fórmula IIB y el compuesto de la fórmula (x). El compuesto de la fórmula IIB se hizo reaccionar con un compuesto de la fórmula (x) en la condición que se ha descrito en lo que antecede para la síntesis de IV a partir de II en el esquema 1 para obtener un compuesto de la fórmula (xi). El compuesto de la fórmula (xi) se sometió a continuación a la desprotección de un grupo de protección de N para obtener un compuesto de la fórmula (xii). La reacción de desprotección de los grupos de protección de N se puede realizar usando un procedimiento convencional que se usa en general en la química orgánica de síntesis o que es bien conocido en la bibliografía, por ejemplo, Greene T. W. *et al.*, 1999.

30 El compuesto de la fórmula (xii) se sometió a continuación a un acoplamiento de Buchwald con Ar-L, en el que Ar es tal como se define en la fórmula general I y L es Cl, Br, I para obtener un compuesto de la fórmula IV.

35 El esquema 5 esboza un método de preparación de los compuestos 118, 119, 120 y 121. Estos compuestos se prepararon usando el compuesto de la fórmula (xiii a) o (xiii b).



El compuesto de la fórmula (xiii b) se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula (xiii a) de acuerdo con las condiciones que son conocidas en la técnica para convertir ácidos carboxílicos en ésteres.

5 El compuesto de la fórmula (xiii b) se puede tratar con un compuesto de la fórmula (ix) para obtener un compuesto de la fórmula (xiv) tal como se describe en el esquema 3 para la síntesis de un compuesto IV a partir del compuesto de la fórmula (vii) y el compuesto de la fórmula (ix).

10 La hidrólisis de éster de un compuesto de la fórmula (xiv) dio un compuesto de la fórmula (xv), en el que todos los símbolos son los mismos que se han definido para el compuesto de la fórmula I. La hidrólisis de éster se puede realizar usando procedimientos que se usan en general en la química orgánica de síntesis o que son bien conocidos en la técnica usando reactivos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o similares, en un disolvente tal como agua, alcohol o THF, o similares, o mezcla de los mismos. Preferiblemente, se usa hidróxido de litio para la reacción.

15 El compuesto de la fórmula (xv) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (xvi), en el que todos los símbolos son tal como se define a continuación del compuesto de la fórmula I para obtener un compuesto de la fórmula (xvii). La reacción se realizó usando las condiciones que son usadas en general por un experto en la materia para convertir ácidos carboxílicos en amidas. La reacción se puede realizar en presencia de disolventes tales como DMF, THF, cloroformo, diclorometano, xileno, benceno o mezclas de los mismos, o similares, en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o similares, a una temperatura entre 0 - 100 °C usando un reactivo o reactivos tales como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de alquilo, EDCl, DCC y reactivos auxiliares tales como HOBT, HOAt, o similares, o mediante el uso de la metodología que se describe en el documento US20070197551.

20 El compuesto de la fórmula (xvii) en el que todos los símbolos son los mismos que se han descrito a continuación del compuesto de la fórmula I se puede hidrolizar para dar un compuesto de la fórmula (xviii) tal como se describe para la síntesis de un compuesto de la fórmula (xv) a partir del compuesto de la fórmula (xiv).

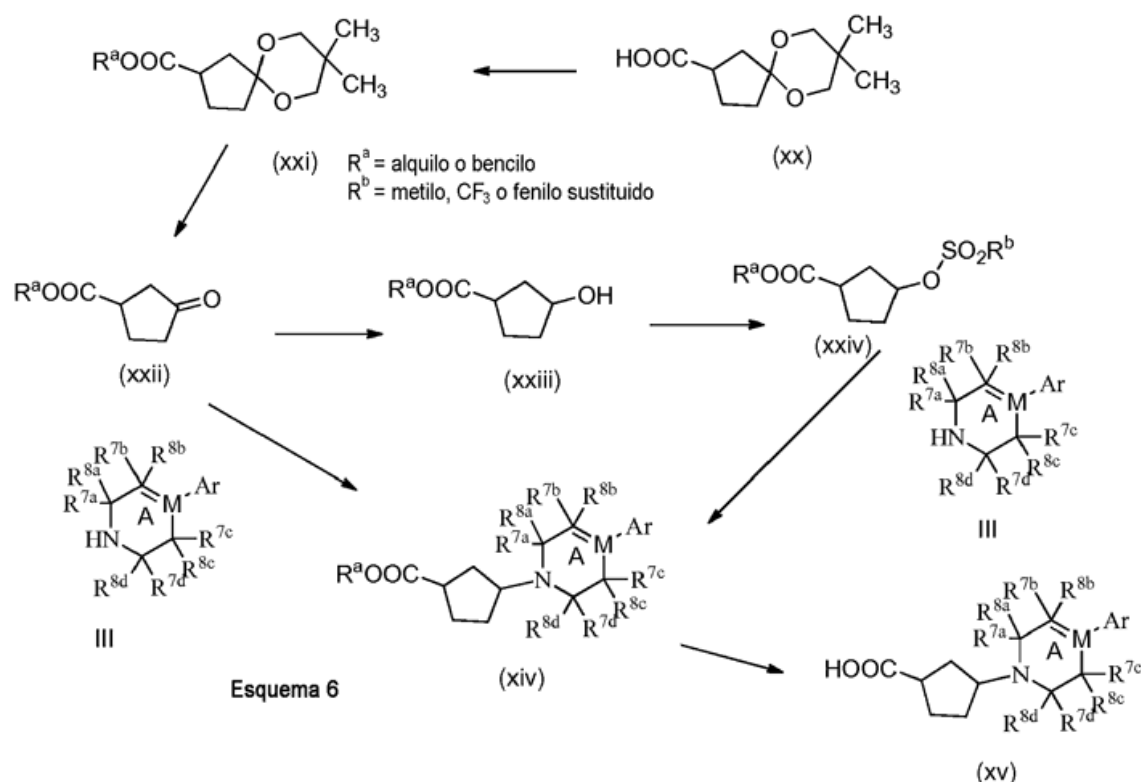
30

El compuesto de la fórmula (xviii) se puede hacer reaccionar con anhídrido acético y, sucesivamente, hacer reaccionar el producto de reacción con amoniaco para obtener un compuesto de la fórmula I en el que los símbolos son los mismos que se describe a continuación del compuesto de la fórmula I.

5 El compuesto de la fórmula I se puede preparar, como alternativa, a partir del compuesto de la fórmula IV mediante la conversión del mismo en un compuesto de la fórmula (xviii) en una condición de reducción que sea conocida para la reducción de un alqueno activado. La reacción se puede realizar en presencia de borohidruro de sodio, borohidruro de litio, o similares, en presencia de disolventes, por ejemplo, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, o similares, a una temperatura entre 0 - 50 °C.

10 El compuesto de la fórmula I se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula (xix) siguiendo la metodología que se describe para la síntesis de I a partir del compuesto de la fórmula IV en el esquema 1.

15 El esquema 6 muestra un método alternativo de preparación de un compuesto de la fórmula (xv) a partir del compuesto de la fórmula (xx).

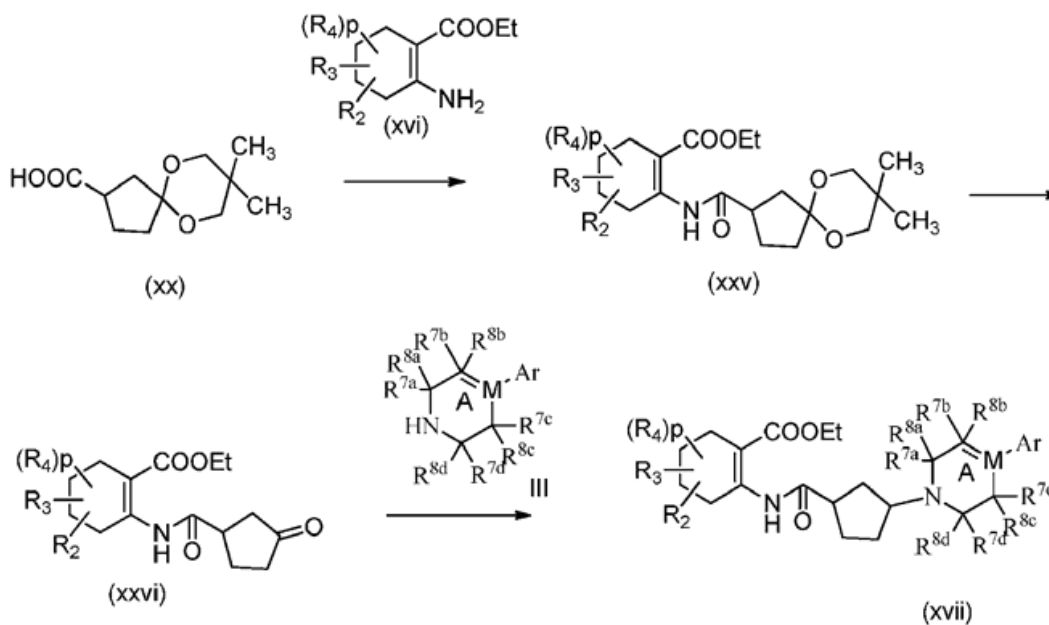


20 El compuesto de la fórmula (xxi) se puede preparar a partir del compuesto de la fórmula (xx) usando las condiciones que son conocidas por un experto para la conversión de ácidos carboxílicos en ésteres.

25 El compuesto de la fórmula (xxii) se puede desproteger en condiciones ácidas para obtener un compuesto de la fórmula (xxiii). El compuesto de la fórmula (xxiii) se puede tratar con cloruro de aril sulfonilo para obtener un compuesto de la fórmula (xxiv), que se puede tratar a continuación con un compuesto de la fórmula III para dar un compuesto de la fórmula (xiv) en el que todos los símbolos son los mismos que se han descrito a continuación de la fórmula I. Como alternativa el compuesto de la fórmula (xiv) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (xxii) con un compuesto de la fórmula III en unas condiciones de aminación reductora que se conocen en la literatura.

30 El compuesto de la fórmula (xv) se puede preparar o bien por hidrólisis o bien por hidrogenólisis de un compuesto de la fórmula (xiv) de acuerdo con las condiciones que son usadas en general por un experto para convertir ésteres en ácidos carboxílicos.

35 El esquema 7 muestra un método alternativo de preparación de un compuesto de la fórmula (xvii):



El compuesto de la fórmula (xx) se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula (xvi) tal como se describe para la síntesis de un compuesto de la fórmula (xvii) en el esquema 5 para obtener un compuesto de la fórmula (xxv). El compuesto de la fórmula (xxv) se sometió a una reacción de desprotección en una condición ácida para obtener un compuesto de la fórmula (xxvi), que se trató a continuación con un compuesto de la fórmula III en una aminación reductora para dar un compuesto de la fórmula (xvii).

Los productos intermedios y los compuestos de la presente invención se pueden obtener en una forma pura de una forma conocida en sí, por ejemplo, mediante la eliminación por destilación del disolvente a vacío y/o la recristalización del residuo que se obtiene a partir de un disolvente adecuado, tal como pentano, éter dietílico, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o al someter el mismo a uno de los métodos de purificación, tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) sobre un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. También se puede usar un método de CL-EM preparativa para la purificación de las moléculas que se describen en el presente documento.

A menos que se indique otra cosa, el tratamiento incluye la distribución de la mezcla de reacción entre una fase orgánica y acuosa que se indica dentro de paréntesis, la separación de capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, la filtración y la evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye la purificación por medio de técnicas cromatográficas sobre gel de sílice, usando en general una fase móvil con una polaridad adecuada.

Las sales de un compuesto de la fórmula I se pueden obtener mediante la disolución del compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que se trató a continuación con el ácido o base deseado tal como se describe en Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts, a review article in *Journal of Pharmaceutical sciences*" volumen 66, página 1 - 19 (1977) y en "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use", de P. H. Einrich Stahly Camille G. Wermuth, Wiley - VCH (2002). También se pueden hallar listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, y en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 - 19 (1977). Por ejemplo, la sal puede ser de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) o amonio.

El compuesto de la invención o una composición del mismo se puede administrar potencialmente como una sal de adición de ácido, de adición de o neutralizada con base, farmacéuticamente aceptable, que se forma por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio. La conversión en una sal se logra por tratamiento del compuesto de base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Por lo general, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol, y similares, y el ácido se añade en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo, entre 0 °C y 50 °C). La sal resultante precipita de

forma espontánea o se puede apartar de la solución con un disolvente menos polar.

Los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden preparar mediante una síntesis estereoespecífica o la resolución de un compuesto racémico usando un agente de formación de amina, de ácido o de complejo ópticamente activo, y separando el complejo/sal diastereomérica por medio de cristalización fraccional o por cromatografía en columna.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto enol. Tales formas tautoméricas se contemplan como un aspecto de la presente invención y tales tautómeros se pueden encontrar en equilibrio o predominando en una de las formas.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de la fórmula general (I) tal como se ha definido en lo que antecede, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables junto con los vehículos, diluyentes, excipientes, y similares, farmacéuticamente aceptables habituales.

El vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que sea químicamente inerte para el compuesto de la invención y uno que no tenga ningún efecto secundario perjudicial o toxicidad en las condiciones de uso. Tales vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina (por ejemplo, un 0,9 % de solución salina), Cremophor EL® (el cual es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno facilitado por Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, un 5 % de Cremophor EL/un 5 % de etanol/un 90 % de solución salina, un 10 % de Cremophor EL/un 90 % de solución salina, o un 50 % de Cremophor EL/un 50 % de etanol), propilenglicol (por ejemplo, un 40 % de propilenglicol/un 10 % de etanol/un 50 % de agua), polietilenglicol (por ejemplo, un 40 % de PEG 400/un 60 % de solución salina) y alcohol (por ejemplo, un 40 % de etanol/un 60 % de agua). Un vehículo farmacéutico preferido es el polietilenglicol, tal como PEG 400 y, en particular, una composición que comprende un 40 % de PEG 400 y un 60 % de agua o solución salina. La elección del vehículo estará determinada, en parte, por el compuesto particular que se elija, así como por el método particular que se use para administrar la composición. Por consiguiente, hay una gran diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las siguientes formulaciones administración para oral, aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intratecal, intraperitoneal, rectal y vaginal son meramente a modo de ejemplo y no son limitativos en modo alguno.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intratecal o por vía intramuscular. Por lo tanto, la invención proporciona composiciones para la administración parenteral que comprenden una solución del compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo soluciones para inyección estéril isotónica, acuosa y no acuosa.

En general, los requisitos para vehículos farmacéuticos efectivos para composiciones parenterales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238 - 250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622 - 630 (1986). Tales composiciones incluyen soluciones que contienen anti-oxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor destinado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizadores, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo en aplicaciones tópicas), o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agentes de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen petróleo, aceites animales, vegetales y sintéticos. Ejemplos específicos de aceites útiles en formulaciones de este tipo incluyen aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácido graso adecuados.

Jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales de metal alcalino graso, de amonio y de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, (c) detergentes no

iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de polioxietileno polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-β-aminopropionatos y sales de 2-alquil-imidazolina amonio cuaternario, y (e) mezclas de los mismos.

5 Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente el 0,5 % o menos a aproximadamente el 25 % o más en peso de un compuesto de la invención en disolución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscilará típicamente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácido graso de polietilén sorbitano, tales como monooleato de sorbitano y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitarias o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

20 Formulaciones tópicas, incluyendo aquellas que son útiles para la liberación de fármaco transdérmica, son bien conocidas por los expertos en la técnica y son adecuadas en el contexto de la presente invención para la aplicación en la piel.

Las formulaciones adecuadas para su administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar, y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, o bien con o bien sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agentes emulsionantes. Las formas de cápsula pueden ser del tipo de gelatina de recubrimiento duro o blando ordinario que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa de sodio, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes de tamponamiento, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el ingrediente de compuesto en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del compuesto de la invención, tales excipientes son conocidos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o junto con otros componentes adecuados puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse a través de inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferiblemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propelente. Porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser aproximadamente del 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % en peso. El tensioactivo debe, por supuesto, ser no tóxico, y preferiblemente soluble en el propelente. Son representativos de tensioactivos de este tipo los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihidroxilado alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 20 % en peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 5 %. El resto de la composición es normalmente propelente. Un vehículo puede estar incluido también si se desea, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. Pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de pulverización pueden usarse para pulverizar la mucosa.

Además, el compuesto de la invención puede prepararse en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del ingrediente de compuesto, vehículos tal como se sabe que son apropiados en la técnica.

La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, de menos de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 %, a tanto como aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % o más en peso, y puede seleccionarse principalmente mediante volúmenes de fluido, y viscosidades, de

acuerdo con el modo de administración particular seleccionado.

Por ejemplo, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa podría prepararse hasta contener 250 ml de solución de Ringer estéril, y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos actuales para preparar compuestos administrables por vía parenteral de la invención serán conocidos o evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Science* (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Se apreciará por un experto en la técnica que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto de la invención puede formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfático o células hepáticas cancerosas. Los liposomas pueden usarse también para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Muchos métodos se encuentran disponibles para preparar liposomas, tal como se describe en, por ejemplo, Szoka *et al.*, *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9, 467 (1980) y las patentes de EE. UU. 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, el estado o trastorno. Tales dosis son conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, *The Physicians' Desk Reference* (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como aquellas que se describen en, por ejemplo, Wasserman *et al.*, *Cancer*, 36, págs. 1258 - 1268 (1975) y *Physicians' Desk Reference*, 58^a ed., Thomson PDR (2004).

Dosis y regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse mediante técnicas de determinación de intervalos convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con menores dosificaciones que son menos de la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Por lo tanto, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se ha alcanzado el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, se usarían más comúnmente dosificaciones de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) que se describen en el presente documento para métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se ha descrito anteriormente puede ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto al día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg o 1 mg/kg de peso corporal al día. La dosis del/de los agente(s) farmacéuticamente activo(s) que se describen en el presente documento para los métodos descritos puede ser aproximadamente de 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se está tratando al día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg/kg de peso corporal al día.

Los inhibidores de PARP notificados en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que incluyen, pero sin limitación, cáncer, apoplejía, lesión cerebral traumática, enfermedad de Parkinson, meningitis, infarto de miocardio, cardiomiopatía isquémica, enfermedad vascular, choque septicémico, lesión isquémica, lesión por reperfusión, neurotoxicidad, enfermedad inflamatoria y choque hemorrágico. Los inhibidores de PARP mencionados en el presente documento pueden usarse como únicos agentes y/o junto con otros agentes quimioterápicos de modo que pueden potenciar los efectos de los agentes quimioterápicos convencionales.

Los cánceres que pueden tratarse con inhibidores de PARP incluyen pero no se limitan a cáncer de mama, glioblastoma, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de colon, leucemia y linfoma.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar" e "inhibir", así como palabras que proceden de los mismos, tal como se usan en la presente memoria, no implican necesariamente el 100 % o el completo tratamiento, prevención, mejora o inhibición. Más bien, existen grados variables de tratamiento, prevención, mejora e inhibición de los que un experto en la técnica reconoce que tienen un efecto terapéutico o beneficio potencial. A este respecto, los métodos divulgados pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo síntomas o estados del mismo, puede reducirse, por ejemplo, en un 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o un 10 %. Además, el tratamiento, la prevención, la mejora o la inhibición proporcionados por el método de la invención pueden incluir tratamiento, prevención, mejora o inhibición de uno o más estados o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. También, para fines en el presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejora" o "inhibición" puede abarcar retardar la aparición del trastorno, o un síntoma o estado del mismo.

Los términos “cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se está administrando que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o estado que se está tratando. En algunas realizaciones, el resultado es una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad efectiva” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se divulga en el presente documento requerida para proporcionar a una enfermedad clínicamente significativa en síntomas patológicos. En algunas realizaciones, una cantidad “efectiva” apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas tales como un estudio de escalada de la dosis.

Los términos “potenciación” o “potenciar”, tal como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar o bien en potencia o bien duración un efecto deseado. Por lo tanto, con respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos/del régimen terapéutico, el término “potenciar” se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, o bien en potencia o bien duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema.

De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un “animal” que, a su vez, incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden de los roedores, tal como ratones, y el orden lagomorfos, tal como conejos. En un aspecto, los mamíferos son del orden carnívoros, incluyendo felinos (gatos) y cánidos (perros). En otro aspecto, los mamíferos son del orden artiodáctilos, incluyendo bóvidos (vacas) y ganado porcino (cerdos) o del orden perisodáctilos, incluyendo équidos (caballos). En un aspecto adicional, los mamíferos son del orden primates, cébidos o simios (monos) o del orden antropoides (seres humanos y simios). En otro aspecto más, el mamífero es un ser humano. El término “paciente” abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros simios y especies de mono; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica de compuesto de fórmula I junto con al menos otro agente anticancerígeno conocido, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.

Dicho agente anticancerígeno conocido usado en combinación puede seleccionarse del grupo que comprende busulfan, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cis-platino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecan, topotecan, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotide, ácido retinoico, trióxido arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida o lenalidomida.

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de compuestos para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno que responde a la inhibición de la actividad de PARP en un mamífero que padece del mismo, que comprende administrar al mamífero que necesita tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Dicho trastorno, tal como se indicó anteriormente, es cáncer, que incluye cáncer de hígado, melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma testicular, sarcoma de tejido blando, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma cerebral primario, melanoma maligno, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulinoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, melanoma maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de cabeza o cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, hipercalcemia maligna, hiperplasia de cuello uterino, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de corteza suprarrenal, cáncer de piel o carcinoma de próstata.

Otro aspecto de la presente invención es la provisión de compuestos para su uso en un método de potenciar la eficacia del régimen quimioterápico para un paciente que se somete a un tratamiento quimioterápico que comprende coadministrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, en el que, el compuesto de la invención puede coadministrarse de manera simultánea, secuencial o cíclica con el agente anticancerígeno.

El agente quimioterápico, tal como se mencionó anteriormente, se selecciona de busulfan, melfalan, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cis-platino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino,

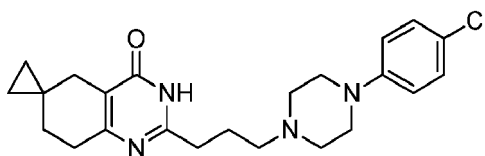
camptotecina, irinotecan, topotecan, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiaurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, panitumumab, ofatumumab, bevacizumab, trastuzumab, adalimumab, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsin, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguazona, octreotide, ácido retinoico, trióxido arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida o lenalidomida.

Aún otro aspecto de la presente invención es la provisión de compuestos para su uso en un método para sensibilizar a un paciente que ha desarrollado o es probable que desarrolle resistencia para agentes quimioterápicos que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

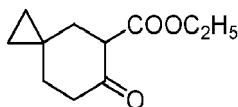
En el texto se usan las siguientes abreviaturas: DMSO-d₆: Hexadeuterodimetilsulfóxido; DMF: N,N-dimetilformamida, THF: Tetrahidrofurano, J: constante de acoplamiento en unidades de Hz, EDCl: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida, HOBt: Hidroxibenzotriazol, HOAt: 1-Hidroxí-7-azabenzotriazol.

Los siguientes ejemplos ilustran o muestran un método de preparación de compuestos incorporados en la fórmula I; no obstante, los ejemplos no se deberían interpretar, en modo alguno, como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de 2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 6).



Etapas 1: 6-oxoespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo.



A una solución agitada de espiro[2.5]octan-6-ona (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento US2008176926) (0,900 g, 7,25 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 5 °C se añadió hidruro de sodio (0,580 g, 60 %, 14,50 mmol) en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 10 min y la mezcla resultante se agitó durante 20 min más a la misma temperatura. A esta mezcla de reacción se añadió carbonato de dietilo (1,72 g, 14,50 mmol) a 5 °C y se agitó durante 1 h y, a continuación, se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml) y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 1 % en hexano como eluyente para producir el compuesto del título (0,510 g, 35,9 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,28 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,31 - 0,29 (m, 4H)

Los compuestos que se dan en lo sucesivo se prepararon por medio de un proceso similar a la etapa 1 en lo que antecede con una variación apropiada de reactante, condiciones de reacción y cantidades de reactivos:

4-oxoespiro[2.5] octano-5-carboxilato de etilo

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,52 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,63 - 1,61 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,34 - 1,28 (m, 3H), 1,13 - 1,11 (m, 1H), 0,65 - 0,59 (m, 4H)

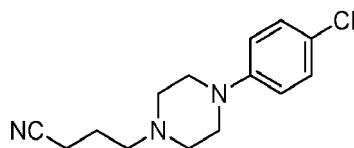
5-oxoespiro[2.5]octano-6-carboxilato de etilo

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,30 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,37 (s, 4H).

4-oxobicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo y 3-oxobicyclo[4.1.0]heptano-2-carboxilato de etilo

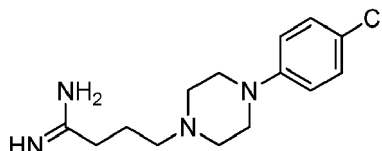
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,30 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 12,11 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 4H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,37 - 1,26 (m, 3H), 1,29 - 1,26 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,80 - 0,75 (m, 1H), 0,60 - 0,50 (m, 1H), 0,37 - 0,34 (m, 1H), 0,30 - 0,25 (m, 1H)

Etapa 2: 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)butanonitrilo.



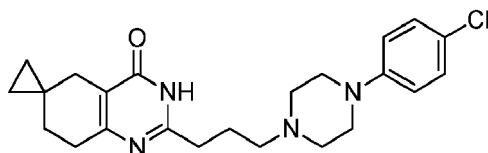
- 5 A una solución de 4-bromobutanonitrilo (1,50 g, 10,17 mmol) en dimetil formamida (20 ml) se añadieron 1-(4-clorofenil)piperazina (2,0 g, 10,17 mmol) y carbonato de potasio (2,81 g, 20,34 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a la misma temperatura. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml).
 10 La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente en la capa orgánica se retiró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 10 % en hexano para producir el compuesto del título (2,32 g, 86 % de rendimiento).
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,43 - 2,55 (m, 4H), 1,87 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)
 15 EM: m/z 264,1 (M + 1)

Etapa 3: 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)butanimidamida.



- 20 Se añadió gota a gota trimetilaluminio (una solución 2 M en tolueno, 12,32 ml, 24,64 mmol) a una suspensión de cloruro de amonio (1,32 g, 24,64 mmol) en tolueno seco (20 ml) durante un periodo de 20 min a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. A esto, se añadió gota a gota una solución de 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)butanonitrilo (1,3 g, 4,93 mmol) en tolueno seco (10 ml) durante un periodo de 10 min y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90 °C -
 25 aproximadamente 100 °C durante 15 h con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, lentamente se vertió en una suspensión de gel de sílice (de 100 - 200 de malla, 30 g) en cloroformo (100 ml) y se agitó durante 10 min. La sílice se filtró a través de Celite y se lavó con metanol (3 x 50 ml). El filtrado combinado se evaporó para obtener un sólido en bruto que se disolvió en ácido clorhídrico al 10 % (100 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 25 ml). A la
 30 capa acuosa resultante se añadió una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio (30 ml) para llevar el pH entre 13 y 14. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente en la capa orgánica se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,1 g, 79 % de rendimiento).
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,95 (s a, 3H, D_2O intercambiable), 3,17 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,85 (quin, J = 6,8 Hz, 2H)
 35 EM: m/z 281,0 y 283,0 (M + 1 y M + 3)

- 40 Etapa 4: 2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 6).



- 45 Se añadió sodio (0,094 g, 4,08 mmol) a etanol (15 ml) con una condición de agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. A esta solución transparente recién preparada de etóxido de sodio, se añadieron 6-oxoespiro[2.5]octano-5-carboxilato de etilo (0,4 g, 2,03 mmol) y 4-(4-(4-clorofenil) piperazin-1-il)butanimidamida (0,343 g, 1,223 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto que se disolvió con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando metanol al 3 - 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el
 50 compuesto del título (0,030 g, 4 % de rendimiento).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 13,16 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,21 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,87 (dd, $J = 8,4$ Hz y 2,0 Hz, 2H), 3,39 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,82 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,96 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 0,35 - 0,44 (m, 4H).
EM: m/z 412,8 y 414,8 ($M + 1$ y $M + 3$)

5 Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento que se ha descrito en lo que antecede en el ejemplo 1 con unos cambios apropiados en los reactantes y en las condiciones de reacción.

- 10 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 1).
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,59 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 6,99 - 6,89 (m, 4H), 3,35 (s a, 4H), 2,84 (s a, 4H), 2,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,03 (s a, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (s a, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 0,69 - 0,72 (m, 2H).
EM: m/z 396,9 ($M + 1$).
- 15 2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 2).
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,63 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,34 (s a, 4H), 2,57 - 2,71 (m, 10H), 1,95 (s a, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,69 - 1,67 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 0,70 - 0,69 (m, 2H).
EM: m/z 413 ($M + 1$) y 415 ($M + 1$).
- 20 2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 3)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,96 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 6,07 (s a, 1H), 3,23 - 3,22 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,71 (s a, 2H), 2,66 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 4H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,78 - 9,1 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 2H), 1,35 - 1,32 (m, 2H), 0,71 - 0,68 (m, 2H).
EM: m/z 376 ($M + 1$).
- 25 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-4a',5',6',7'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(8a'H)-ona. (Compuesto 4)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,65 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 6,91 - 6,90 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,57 - 2,52 (m, 4H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,91 - 1,65 (m, 10H), 1,34 - 1,32 (m, 2H), 0,75 - 0,70 (m, 2H).
EM: m/z 424 ($M + 1$).
- 30 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 5)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 13,26 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,00 - 6,90 (m, 4H), 3,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,83 - 2,57 (m, 10H), 2,35 (s, 2H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,58 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 0,44 - 0,38 (m, 4H).
EM: m/z 397 ($M + 1$).
- 35 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 7)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 13,26 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 3,30 (s a, 4H), 2,87 - 2,60 (m, 6H), 2,33 (s, 2H), 2,07 - 1,57 (m, 8H), 0,89 - 0,87 (m, 2H), 0,41 - 0,39 (m, 4H).
EM: m/z 423,2 ($M + 1$).
- 40 2'-(3-(8-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 8)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 13,26 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 6,94 - 6,98 (m, 2H), 6,71 - 6,76 (2H, m), 4,16 (s a, 2H), 2,69 (s a, 6H), 2,56 (s a, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,18 (s a, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,47 - 0,41 (m, 4H).
EM: m/z 422,9 ($M + 1$).
- 45 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 9)
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,18 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,12 - 7,16 (m, 2H), 6,09 (s a, 1H), 3,04 (s a, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 8H), 2,14 (s, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,24 (s a, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 4H).
EM: m/z 394 ($M + 1$).
- 50 2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 10)
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,22 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 2,8$ Hz y 8,8 Hz, 1H), 3,09 (s a, 4H), 2,55 - 2,43 (m, 8H), 2,35 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,14 (s a, 2H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,36 - 0,23 (m, 4H).
EM: m/z 446,9 ($M + 1$) y 448,9 ($M + 3$).
- 55 2'-(3-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 11)
RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,22 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 6,94 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,48 - 6,51 (m, 2H), 4,17 (s a, 1H), 3,50 (s a, 1H), 3,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,50 - 2,34 (m, 7H), 2,14 (s a, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 4H), 1,43 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 4H).
- 60
65

- EM: *m/z* 408,9 (M + 1).
 2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 12)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,97 - 6,9 (m, 2H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 3,45 (s a, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,87 - 2,60 (m, 6H), 2,33 (s, 2H), 2,07 - 1,87 (m, 6H), 0,89 - 0,87 (m, 2H) 0,41 - 0,39 (m, 4H).
 EM: *m/z* 423 (M + 1).
- 5 2'-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-1',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 13)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,22 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 3,05 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,55 - 2,45 (m, 8H), 2,36 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s a, 2H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 4H).
 EM: *m/z* 379 (M + 1).
- 10 2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 14)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,24 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,39 (dd, J = 1,6 Hz y 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 1,6 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 1H), 2,90 (s a, 4H), 2,55 - 2,49 (m, 8H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 (s a, 2H), 1,84 - 1,80 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 4H).
 EM: *m/z* 413 (M + 1).
- 15 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona. (Compuesto 15)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,24 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,99 - 6,90 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 2,83 - 2,78 (m, 6H), 2,66 (s a, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,01 (s a, 2H), 1,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,49 - 0,41 (m, 4H).
 EM: *m/z* 397 (M + 1).
- 20 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona. (Compuesto 16)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 - 7,4 (m, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,00 (s a, 1H), 3,48 (s a, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,92 - 2,76 (m, 6H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (s a, 2H), 2,13 (s a, 2H), 1,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,43 (s a, 4H).
 EM: *m/z* 393,9 (M + 1).
- 25 2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona. (Compuesto 17)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,44 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 6H), 2,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (s a, 2H), 2,12 - 2,09 (m, 2H), 1,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 (s a, 4H).
 EM: *m/z* 376 (M + 1).
- 30 2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 18)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,22 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 6,77 - 6,75 (m, 1H), 3,07 - 3,09 (m, 4H), 2,55 - 2,43 (m, 8H), 2,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H) 0,36 - 0,28 (m, 4H).
 EM: *m/z* 413 (M + 1).
- 35 2'-(3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 19)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,45 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 - 7,15 (m, 5H), 2,95 - 2,92 (m, 2H), 2,54 - 2,39 (m, 5H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 4H), 1,67 - 1,56 (m, 4H), 1,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 4H).
 EM: *m/z* 378,1 (M + 1).
- 40 2'-(3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 20)
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,24 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,08 (dd, J = 1,6 Hz y 5,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 4H), 2,56 - 2,39 (m, 8H), 2,37 - 2,33 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,15 (s a, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 4H).
 EM: *m/z* 380 (M + 1).
- 45 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)butil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 21)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,66 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,98 - 6,89 (m, 4H), 3,36 - 3,22 (m, 4H), 2,86 - 2,67 (m, 9H), 2,34 (s a, 2H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,40 (s a, 4H).
 EM: *m/z* 411 (M + 1).
- 50 2'-(3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 22)
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 3,51 (s a, 4H), 2,88 - 2,85 (m, 6H), 2,71 - 2,66 (m, 4H), 2,34 (s a, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,44 - 0,40 (m, 4H).
 EM: *m/z* 447 (M + 1).
- 55 2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 23)
- 60
- 65

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,21 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,07 (dd, J = 7,6 Hz y 7,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,03 (s a, 4H), 2,56 - 2,44 (m, 8H), 2,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s a, 2H), 1,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 4H).
EM: *m/z* 393 (M + 1).
- 5 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona. (Compuesto 24)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,27 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,98 - 6,89 (m, 4H), 3,36 - 3,22 (m, 4H), 2,86 - 2,67 (m, 9H), 2,34 (s a, 2H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,30 (m, 5H)
EM: *m/z* 383 (M + 1).
- 10 2-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona. (Compuesto 25)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 3,45 - 3,44 (m, 4H), 3,08 - 2,52 (m, 10H), 2,45 - 2,00 (m, 4H), 2,06 (s a, 2H), 1,05 - 0,55 (m, 2H).
EM: *m/z* 365 (M + 1).
- 15 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 26)
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,22 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (s a, 4H), 2,50 - 2,54 (m, 6H), 2,42 (s a, 2H), 2,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s a, 4H), 1,79 - 1,86 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,23 (s a, 2H), 0,28 - 0,36 (m, 4H).
EM: *m/z* 425 (M + 1).
- 20 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 27)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,90 - 6,99 (m, 4H), 3,41 (s a, 4H), 2,80 - 3,22 (m, 6H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 4H), 0,44 - 0,38 (m, 4H).
EM: *m/z* 411,1 (M + 1).
- 25 2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 28)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,00 - 6,94 (m, 4H), 3,34 (s a, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 6H), 2,73 - 2,64 (m, 4H), 2,36 (s a, 2H), 2,00 (s a, 2H), 1,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 0,48 - 0,38 (m, 4H).
EM: *m/z* 397 (M + 1).
- 30 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 29)
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,22 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,12 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (s a, 4H), 2,54 - 2,50 (m, 6H), 2,42 (s a, 2H), 2,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14 (s a, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 4H).
EM: *m/z* 380,5 (M + 1).
- 35 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbutil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 30)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,19 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,85 (m, 2H), 3,13 (s a, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 8H), 2,30 (s a, 2H), 1,94 (s a, 2H), 1,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,15 (s a, 6H), 0,36 - 0,35 (m, 4H).
EM: *m/z* 425,5 (M + 1) (E)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbut-1-en-1-il)-1',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 31)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,64 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,13 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,14 (s a, 4H), 2,79 - 2,72 (m, 6H), 2,40 (s, 2H), 1,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (s a, 6H), 0,42 - 0,36 (m, 4H).
EM: *m/z* 423 (M + 1).
- 45 2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 32)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,64 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,06 - 7,12 (m, 2H), 6,82 - 6,92 (m, 2H), 3,35 (s a, 4H), 2,63 - 2,81 (m, 10H), 2,27 - 2,35 (m, 5H), 2,03 (s a, 2H), 1,48 - 1,59 (m, 2H), 0,40 - 0,42 (m, 4H).
EM: *m/z* 393,1 (M + 1).
- 50 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-oxopiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 33)
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,15 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 6,93 - 6,92 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 6H), 2,56 - 2,45 (m, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,38 - 0,34 (m, 4H).
EM: *m/z* 411,6 (M + 1).
- 55 2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Compuesto 34)
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃): δ 13,61 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 4H), 2,85 - 2,79 (m, 6H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 (s a, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,95 - 0,93 (m, 4H).
EM: *m/z* 447 (M + 1) y 449 (M + 3).
- 60 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona. (Compuesto 35)
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,23 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,03 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,56 - 2,33 (m, 8H), 1,90 - 1,79 (m, 4H), 1,56 (d,
- 65

J = 8,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 2H).

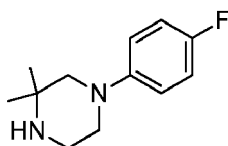
EM: m/z 383 (M + 1).

2-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona. (Compuesto 36)

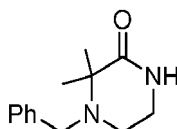
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 12,23 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,20 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 1H) 3,09 (s, 1H), 3,00 (s, 4H), 2,56 - 2,33 (m, 8H), 1,90 - 1,79 (m, 4H), 1,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 2H).

EM: m/z 399 (M + 1).

Ejemplo 2: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperazina.



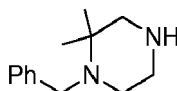
Etapa 1: 4-bencil-3,3-dimetilpiperazin-2-ona.



A una solución agitada de 3,3-dimetilpiperazin-2-ona (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento WO200516900 A1, 6,0 g, 46,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió bromuro de bencilo (6,68 ml, 56,2 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de trietilamina (19,57 ml, 140 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a 0 - 25 °C. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 6). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El compuesto en bruto se absorbió sobre gel de sílice de 100 - 200 de malla y se purificó mediante el uso de un método de cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente. El compuesto del título se eluyó en metanol al 5 % en diclorometano (6,2 g, 60,7 %).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,39 - 7,21 (m, 5H), 3,56 (s, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 2H), 2,50 - 2,49 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

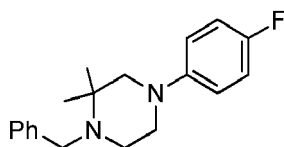
Etapa 2: 1-bencil-2,2-dimetilpiperazina.



A una solución agitada de hidruro de aluminio y litio (1,078 g, 28,4 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0 - 20 °C se añadió 4-bencil-3,3-dimetilpiperazin-2-ona (6,2 g, 28,4 mmol en 100 ml de tetrahidrofurano) a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 25 °C durante 15 minutos seguido de reflujo durante 6 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 - 10 °C y se añadió lentamente hidróxido de sodio al 10 % (50 ml) a lo largo de 1 h y, a continuación, se dejó agitar durante 20 h a 25 °C. La masa de reacción se pasó a través de Celite y se lavó con tetrahidrofurano (500 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) y la fase ac. se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El producto en bruto resultante (5,2 g) se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 - 7,21 (m, 5H), 3,53 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 3,52 (s, 2H), 2,82 - 2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,37 - 2,31 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).

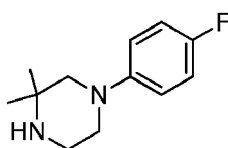
Etapa 3: 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazina.



A una solución agitada de 1-bencil-2,2-dimetilpiperazina (1,2 g, 5,87 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 25 °C se añadió 1-bromo-4-fluorobenceno (1,233 g, 7,05 mmol), 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (0,366 g, 0,587 mmol), *tert*-butóxido de sodio (1,129 g, 11,75 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃] (0,269 g, 0,294 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min en un tubo sellado y, a continuación, se calentó a 100 °C durante 5 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,1 g, 62,8 %)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,59 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,25 (s, 6H).
EM: *m/z* 299 (M + 1).

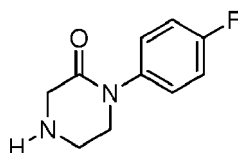
Etapa 4: 1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilpiperazina.



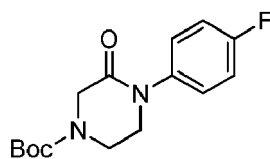
A una solución agitada de 1-bencil-4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazina (4,5 g, 15,08 mmol) en metanol y acetato de etilo (5 : 1, 60 ml) a 25 °C se añadió paladio al 10 % sobre carbón (1,605 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 - 7,02 (m, 2H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 3: Síntesis de 1-(4-fluorofenil)piperazin-2-ona.



Etapa 1: 4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo.

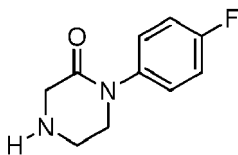


A una solución de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento WO2005504737, 2,0 g, 9,99 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (1,748 g, 9,99 mmol), N,N-dimetiletildiamina (0,070 g, 0,799 mmol) e hidrofosfato de potasio (KHPO₄) (3,13 g, 17,98 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (0,101 g, 0,529 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,8 g, 27,2 %)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

EM: *m/z* 295 (M + 1).

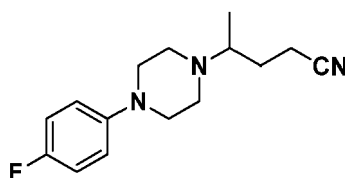
Etapa 2: 1-(4-fluorofenil)piperazin-2-ona.



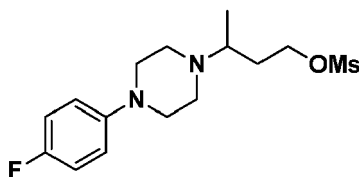
5 A la solución de 4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 6,80 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (16,99 ml, 68,0 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. Después de la completación de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener una sal, se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml), se decantó el mismo y se secó para dar clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)piperazin-2-ona (1,2 g, 5,20 mmol, 77 %)

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,38 - 7,34 (m, 4H), 3,85 - 3,72 (m, 4H), 3,55 - 3,50 (m, 2H).
EM: m/z 195 (M + 1).

15 Ejemplo 4: Síntesis de 4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)pentanonitrilo.

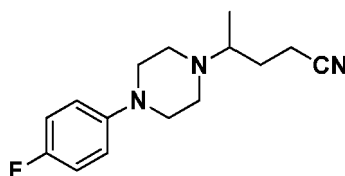


Etapa 1: metanosulfonato de 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)butilo.



20 A una solución agitada de 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il) butan-1-ol (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento US5021420, 3,5 g, 13,87 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (4,2 g, 41,61 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 - 5 °C. Se añadió cloruro de metano sulfonilo (1,58 g, 13,87 mmol) a 0 - 5 °C gota a gota en 20 min. La mezcla de reacción se agitó a la misma temp. durante 1 h. El avance de la reacción se supervisó por medio de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,2 g) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Etapa 2: 4-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il) pentanonitrilo.

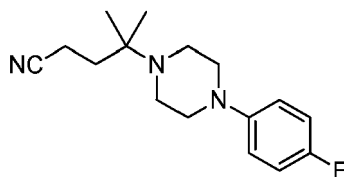


35 A una solución agitada de metanosulfonato de 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il)butilo (4,5 g, 13,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió cianuro de potasio (2,66 g, 40,9 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (4 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso. El compuesto en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,6 g).

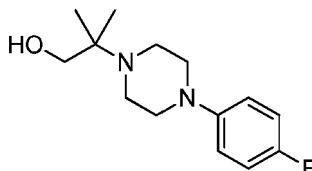
40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,98 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 2H) 3,16 - 3,10 (m, 4H) 2,80 - 2,76 (m, 4H) 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 1H) 1,81 - 1,77 (m, 1H) 1,74 - 1,67 (s, 1H) 1,05 (s, 3H)
EM: m/z 261,9 (M + 1)

45

Ejemplo 5: Síntesis de 4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metilpentanonitrilo.

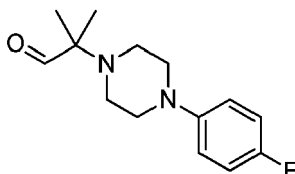


5 Etapa 1: 2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ol.



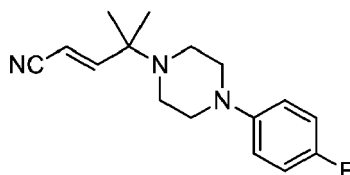
10 A una solución agitada de hidruro de aluminio y litio (0,774 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió 2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropanoato de etilo (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en *Bioorganic & Medical Chemistry*, 2006, 14, 2725; 2,0 g, 6,79 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió lentamente a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a continuación durante 16 h. Después de la compleción de la reacción, se añadió acetato de etilo (5 ml) seguido de hidróxido de sodio 1 N (20 ml) y se dejó agitar durante 1 h. Esta se pasó a continuación a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Al filtrado se añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,5 g, 87,0 %).
 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 4H), 2,78 - 2,75 (m, 4H), 2,01 (s, 1H, D₂O intercambiable) 1,11 (s, 6H).
 20 EM: m/z 253 (M + 1).

Etapa 2: 2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropanal.



25 A una solución agitada de cloruro de oxalilo (0,7 ml, 8 mmol) en diclorometano (30 ml) a -60 °C se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (1,1 ml, 15,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 min y se añadió a continuación una solución de 2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropan-1-ol (1,5 g, 4,9 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se añadió trietilamina (5 ml, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y, a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió a continuación agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener el compuesto del título (1,2 g, 83,0 %).
 30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,50 (s, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 2H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 4H), 2,70 - 2,68 (m, 4H), 1,14 (s, 6H).
 35

40 Etapa 3: (E)-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo.



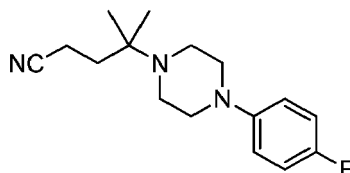
45 A la solución agitada de 2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropanal (1,0 g, 4 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió 2-(trifenilfosforaniliden)acetonitrilo (1,445 g, 4,8 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se evaporó para dar un producto en

bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,7 g, 64,1 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,78 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 4H), 1,17 (s, 6H).

5 EM: m/z 274 (M + 1).

Etapa 4: 4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metilpentanonitrilo.

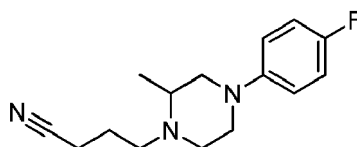


10 A la solución agitada de (E)-4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo (1,5 g), se añadió borohidruro de sodio (0,453 mg) en dimetoxietano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentarse a 75 °C durante 2 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitar a 25 °C durante 24 h, a continuación se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,3 g, 58,6 %).

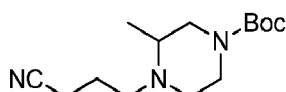
15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 4H), 2,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,08 (s, 6H).

20 EM: m/z 276 (M + 1).

Ejemplo 6: Síntesis de 4-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)butanonitrilo.



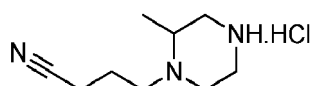
25 Etapa 1: 4-(3-cianopropil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo.



30 A la solución agitada de 3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento US200876758A1, 2008, 5 g, 24,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadieron carbonato de potasio (17,25 g, 125 mmol) y 4-bromobutanonitrilo (2,98 ml, 30,0 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, se añadió agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 - 200) usando acetato de etilo al 15 % en hexano para obtener el compuesto del título (5 g, 75 %).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 1H), 2,85 - 2,66 (m, 3H), 2,41 - 2,14 (m, 5H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

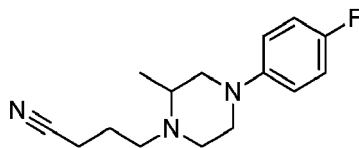
40 Etapa 2: clorhidrato de 4-(2-metilpiperazin-1-il)butanonitrilo.



45 A una solución agitada de 4-(3-cianopropil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 4,86 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (2 molar en éter, 10 ml, 20,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título, clorhidrato de 4-(2-metilpiperazin-1-il)butanonitrilo (1 g, 4,91 mmol, 24,54 % de rendimiento)

50 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s a, 1H, Intercambiable con D_2O), 10,19 (s a, 1H, Intercambiable con D_2O), 9,97 (s a, 1H, Intercambiable con D_2O), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 3,72 - 3,10 (m, 6H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3: 4-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)butanonitrilo.



- 5 A una solución agitada de clorhidrato de 4-(2-metilpiperazin-1-il)butanonitrilo (1 g, 4,91 mmol) en 1,4 dioxano (25 ml) a 25 °C se añadió 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,306 g, 0,491 mmol), NaO^tBu (1,415 g, 14,73 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (0,648 ml, 5,89 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃] (0,225 g, 0,245 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno durante 10 min en un tubo sellado y se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 15 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la
 10 compleción de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,65 g, 50 %).
 15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 - 6,90 (m, 2H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 7H), 1,89 - 1,79 (m, 2H).
 EM: m/z 262 (M + 1).

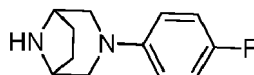
Ejemplo 7: Síntesis de 8-bencil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

- 20
-
- A una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C se añadió una solución de (1S,5R)-8-bencil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-ona (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en el documento US200565178 A1, 1,0 g, 4,62 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 2 h y a 65 - 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con hidróxido de sodio acuoso al 15 % (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,85 g, 91 %).
 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,54 - 7,23 (m, 5H) 3,48 (s, 2H) 3,06 - 3,00 (m, 4H) 2,60 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 3H, solapamiento con protón intercambiable) 1,75 - 1,70 (m, 2H)

Ejemplo 8: Síntesis de (1R,5S)-8-bencil-3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.

- 35
-
- A una solución agitada de 8-bencil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (2,5 g, 12,36 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) en un tubo sellado a 25 °C se añadió 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,770 g, 1,23 mmol), terc-butóxido de sodio (2,37 g, 24,72 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (1,63 ml, 14,83 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃] (0,566 g, 0,618 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno durante 10 min y se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 25 °C, se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto resultante se purificó mediante el uso de cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener el compuesto del título (2,4 g 66 %).
 40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43 - 7,28 (m, 5H) 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,75 - 6,72 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 4H), 3,01 - 2,99 (m, 2H), 2,07 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,81 (m, 2H)
 EM: m/z 297 (M + 1)

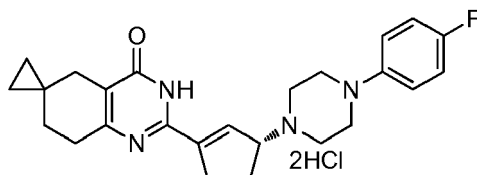
50 Ejemplo 9: Síntesis de (1R,5S)-3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.



A la solución agitada de 8-bencil-3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (3,5 g, 11,81 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (100 mg, 0,940 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 - 4 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a continuación hasta 25 °C y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho de Celite se lavó con metanol (2 x 25 ml). El filtrado combinado se

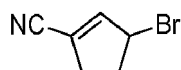
concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,3 g, 94 %).
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,98 - 6,93 (m, 2H) 6,77 - 6,72 (m, 2H), 3,89 (s, 1H, D_2O intercambiable) 3,38 - 3,34 (m, 4H) 2,92 - 2,89 (m, 2H) 1,93 - 1,84 (m, 4H)

Ejemplo 10: Síntesis de sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 42).



Etapa 1: 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo.

15



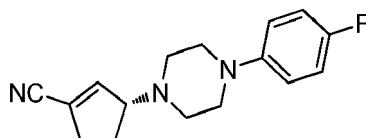
A una solución agitada de ciclopent-1-enocarbonitrilo (50 g, 537 mmol) en tetraclorometano (400 ml) a 25 °C se añadió se añadió N-bromosuccinimida (96 g, 537 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 1 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (60 g, 65 %).

20

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,77 - 6,73 (m, H), 5,12 - 5,09 (m, 1H) 2,95 - 2,86 (m, 1H) 2,67 - 2,42 (m, 3H)

25

Etapa 2: (R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo.



A una solución agitada de 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (3 g, 17,44 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió 1-(4-fluorofenil)piperazina (3,14 g, 17,44 mmol) seguido de la adición de trietilamina (7,29 ml, 52,3 mmol) de una forma gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (4 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (2,7 g, 57,1 %).

35

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H) 6,72 - 6,70 (m, 1H) 4,00 - 3,98 (m, 1H) 3,14 - 2,97 (m, 4H) 2,74 - 2,60 (m, 6H) 2,16 - 1,99 (m, 2H)

40

EM: m/z 272 (M + 1)

Una resolución quiral de 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo se realizó usando una columna quiral para obtener (R) 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo (1,4 g) y (S) 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo (1,3 g).

45

Etapa 3: (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir de (R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo que se preparó usando el procedimiento que se describe en la etapa 3 y en la etapa 4 de ejemplo 1.

50

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,50 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,95 (s a, 1H), 4,70 (s a, 1H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,08 - 3,17 (m, 4H), 2,76 - 2,89 (m, 2H), 2,61 - 2,67 (m, 2H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,56 (s a, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,41 (s a, 4H),

EM: m/z 421,5 (M + 1)

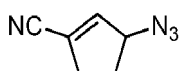
55

Etapa 4: Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 42).

A una solución agitada de 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (550 mg, 1,308 mmol) en diclorometano (15 ml) y metanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico (2,62 ml, 5,23 mmol, solución 2 M en éter) se añadió a 5 - 100 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 40 - 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un sólido pegajoso, que se lavó con éter (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título (0,590 mg).

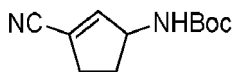
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,30 (s a, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 4H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 2H), 2,63 (s a, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,39 (s a, 4H),
EM: m/z 421,5 (M + 1)

Ejemplo 11: Síntesis de (R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo.



A una solución de 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (20 g, 116 mmol) en demetilformamida (100 ml) a 25 °C se añadió en porciones azida de sodio (11,34 g, 174 mmol) en porciones durante un periodo de 5 min a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (15 g, 96 %). El compuesto resultante se reenvió a la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa 3: (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo.

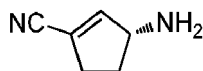


A la solución agitada de 3-azidociclopent-1-enocarbonitrilo (32 g, 239 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano : etanol (150 ml: 60 ml) se añadió trifenilfosfeno (125 g, 477 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron una solución de hidróxido de sodio (20 ml, 1 N) y carbonato de di-terc-butilo (65,8 ml, 286 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (30 g, 64 %).

Una resolución quiral de (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de terc-butilo (30 g) se realizó usando una columna quiral para obtener (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de (R) terc-butilo (13 g) y (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de (S) terc-butilo (12,5 g).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 6,58 - 6,56 (m, 1H) 4,91 - 4,88 (m, 1H), 4,62 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable) 2,70 - 2,47 (m, 3H) 1,73 - 1,64 (m, 1H) 1,46 (s, 9H)

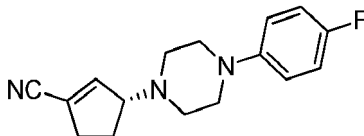
Etapa 4: (R)-3-aminociclopent-1-enocarbonitrilo.



A una solución de (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de (R) terc-butilo (4,0 g, 19,21 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico (5,84 ml, 192 mmol, 15 ml de solución 4 M en dioxano) a 25 °C y la mezcla de reacción se estuvo agitando a la misma temperatura durante 2 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,7 g, 97 %).

RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 8,48 (s, 2H, D $_2$ O intercambiable), 6,80 - 6,79 (m, 1H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 2,77 - 2,73 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H)

Etapa 5: (R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo.



- 5 A una solución de clorhidrato de (R)-3-aminociclopent-1-enocarbonitrilo (0,6 g, 4,15 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml), se añadieron dimetanosulfonato de (4-fluorofenil)azanediiilbis(etano-2,1-diflo), 2,21 g, 6,22 mmol, que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se da en el documento US2011237553), carbonato de potasio (2,294 g, 16,60 mmol) y bromuro de litio (0,757 g, 8,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a aproximadamente 80 - 83 °C durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,350 g, 39 %).
- 10
- 15 RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H) 6,72 - 6,70 (m, 1H,) 4,00 - 3,98 (m, 1H) 3,14 - 2,97 (m, 4H) 2,74 - 2,60 (m, 6H) 2,16 - 1,99 (m, 2H)

Ejemplo 12: Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en lo que antecede en el ejemplo 10 y/u 11 con unos cambios apropiados en los reactivos y en las condiciones de reacción.

20

- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 37)
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,48 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,96 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,17 - 3,15 (m, 4H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,64 (s a, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s a, 4H)
EM: m/z 437 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 38).
- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,56 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,98 (s a, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 4H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,54 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,39 (s a, 4H)
EM: m/z 437 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 39).
- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 14,13 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,36 (s a, 2H), 7,29 - 7,31 (s a, 2H), 6,92 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,47 - 4,51 (m, 2H), 4,29 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 3,96 - 2,25 (m, 13H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s a, 4H).
EM: m/z 403,7 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 40).
- 40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 11,28 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,89 (s a, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 4H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 6H), 1,23 - 1,20 (m, 2H), 0,71 (s a, 2H)
EM: m/z 437,4 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 41).
- 50 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,56 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,98 (s a, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 4H), 2,87 - 2,75 (m, 2H), 2,54 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,39 (s a, 4H)
EM: m/z 437 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 43).
- 55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,55 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,44 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (s a, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,76 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,52 (d a, 2H), 3,16 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,67 (s a, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 421 (M + 1)
- 60 Sal de clorhidrato de N-ciclopropil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 44).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,48 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,25 (s a, 1H, intercambiable), 7,75 (d,

J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s a, 2H, intercambiable), 3,53 (s, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 3H), 2,63 (s a, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,53 (s a, 2H), 0,66 - 0,65 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H), 0,37 - 0,36 (m, 4H)

EM: *m/z* 485,7 (M + 1)

5 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 45)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,60 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,36 - 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 4H), 1,53 (s a, 2H), 0,39 (s a, 4H)

10 EM: *m/z* 435 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 46).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,36 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,92 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,73 (s a, 1H), 3,98 - 3,22 (m, 4H), 2,89 - 2,63 (m, 10H). 1,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 0,39 (s a, 4H)

15 EM: *m/z* 433,9 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 47).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,36 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 20,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,92 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 4,73 (s a, 1H), 3,98 - 3,22 (m, 4H), 2,89 - 2,63 (m, 10H). 1,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 0,39 (s a, 4H)

20 EM: *m/z* 434 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 48).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,30 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 11,09 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 5,15 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 3,78 - 3,76 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,08 (m, 4H), 2,76 - 2,26 (m, 6H), 1,74 - 1,65 (m, 4H), 1,20 (s, 2H), 0,72 (s, 2H)

EM: *m/z* 421,4 (M + 1)

30 Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 49).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 11,20 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,72 - 3,07 (m, 8H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 4H), 1,35 - 1,23 (m, 4H), 0,71 (s a, 2H)

35 EM: *m/z* 421 (M + 1)

Sal de clorhidrato de 2'-(3-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 50)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,85 - 3,87 (m, 2H), 3,50 - 3,52 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 4H), 2,89 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,39 (s, 4H)

40 EM: *m/z* 481, (M + 1) 483 (M + 3)

Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 51).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,62 - 2,08 (m, 14H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s, 4H)

45 EM: *m/z* 417,6 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 52).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,80 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 6,93 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,08 - 3,62 (m, 14H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s, 4H)

50 EM: *m/z* 417,6 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (S)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 53).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,59 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,26 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,99 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,68 (s, 1H), 4,01 - 3,99 (m, 2H), 3,52 - 2,61 (m, 17H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s, 4H)

EM: *m/z* 460 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 54)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,59 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,26 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,99 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,68 (s, 1H), 4,01 - 3,99 (m, 2H), 2,61 - 3,52 (m, 17H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,38 (s, 4H)

EM: *m/z* 460 (M + 1)

65 Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 55).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,93 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0

- Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,76 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 9H), 2,07 - 2,01 (m, 4H), 1,55 (s, 2H), 0,39 (s a, 4H)
EM: *m/z* 436 (M + 1)
- 5 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 56).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,93 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,76 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 9H), 2,07 - 2,01 (m, 4H), 1,55 (s, 2H), 0,39 (s a, 4H)
EM: *m/z* 436 (M + 1)
- 10 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 57).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,54 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,8 Hz y 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,27 (s a, 2H), 4,65 (s a, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,29 - 3,60 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 2H), 2,86 - 2,63 (m, 2H), 2,64 - 2,62 (m, 2H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 1,54 - 1,51 (m, 2H), 0,39 - 0,38 (m, 4H)
EM: *m/z* 437,8 (M + 1)
- 15 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 58).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,70 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,54 - 2,64 (m, 10H), 2,33 - 2,29 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,55 - 1,53 (m, 2H), 0,39 - 0,38 (m, 4H)
EM: *m/z* 422 (M + 1)
- 20 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 59).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,53 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,8 Hz y 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,95 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,51 (s a, 2H), 3,26 - 3,09 (m, 4H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,34 - 2,29 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,39 - 0,38 (m, 4H)
EM: *m/z* 471 (M + 1)
- 25 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 60).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,20 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,97 (dd, J = 2,0 Hz y 8,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 1,6 Hz y 8,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,94 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 3,52 (s, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 4H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,62 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 4H), 1,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 0,39 - 0,38 (m, 4H)
EM: *m/z* 436,6 (M + 1)
- 30 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 61).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,68 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 2,86 - 2,81 (m, 2H), 2,66 - 2,64 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,39 (s, 4H)
EM: *m/z* 439 (M + 1)
- 35 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 62).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,61 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,85 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 4H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 2H), 2,65 - 2,35 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 439 (M + 1)
- 40 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 63).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,78 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,41 (dd, J = 2,4 Hz y 12,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 1,6 Hz y 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 4H), 3,27 - 3,17 (m, 4H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,67 - 2,66 (m, 2H), 2,36 - 2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,39 (s, 4H)
EM: *m/z* 455,1 (M + 1)
- 45 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 64).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,30 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,85 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 4H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 454,7 (M + 1)
- 50 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 65).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,4 Hz y 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,80 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,69 (s, 1H), 3,43 - 3,55 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 4H), 2,82 - 2,78 (m, 2H), 2,67 - 2,63 (m, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 2H), 2,26 (s, 2H),

- 1,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 470,7 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 66).
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,91 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,12 - 6,92 (m, 5H), 5,09 (s, 1H), 4,55 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 3,65 - 3,16 (m, 4H), 2,72 - 2,64 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 12H), 0,39 (s, 4H)
EM: m/z 448,5 (M)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 67).
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,91 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,12 - 6,92 (m, 5H), 5,09 (s, 1H), 4,55 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 3,65 - 3,16 (m, 4H), 2,64 - 2,72 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,61 - 1,33 (m, 12H), 0,39 (s, 4H)
EM: m/z 448,5 (M)
Sal de clorhidrato de (R)-3-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 68).
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,49 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,46 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,76 - 3,16 (m, 8H), 2,85 - 2,25 (m, 11H), 1,53 (s, 2H), 0,38 (s, 4H)
EM: m/z 478 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-N,N-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 69)
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,85 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 9,64 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,95 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,36 - 3,14 (m, 4H), 2,94 (s, 6H), 2,90 - 2,68 (m, 4H), 2,37 - 2,27 (m, 4H), 1,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 474 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 70).
- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,50 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,32 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,23 (s, 1H), 3,65 - 3,72 (m, 3H), 3,50 (s a, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 4H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,39 - 0,38 (m, 4H)
EM: m/z 449,1 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 71).
- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,50 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 7,05 - 7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 3H), 3,50 (s a, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 4H), 2,80 - 2,61 (m, 4H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 449,1 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-4-(1-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 72).
- 40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,02 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,50 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,63 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 3,90 - 3,60 (m, 3H), 3,20 (s, 1H), 2,91 - 2,26 (m, 13H), 1,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 457,1 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 73).
- 50 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,25 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,67 (s, 1H), 3,77 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,16 - 2,50 (m, 8H), 2,33 - 2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 416,5 (M)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 74).
- 55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,43 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,68 (s a, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,50 (m, 4H), 3,40 - 3,15 (m, 4H), 2,90 - 2,60 (m, 4H), 2,35 - 2,26 (m, 4H), 1,54 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 0,40 (s, 4H)
EM: m/z 433,3 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 75).
- 60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,24 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,27 (dd, J = 6,4 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 3,10 - 3,06 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 3H), 2,02 - 1,97 (m, 3H), 1,52 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 0,38 (d, J = 6,2 Hz, 4H).
EM: m/z 420 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-
- 65

- il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Sal de clorhidrato del compuesto 76).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,72 (s a, 1H, D₂O intercambiable) 8,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,0$, y 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H) 6,93 (s, 1H) 4,65 - 4,59 (m, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 4H), 3,16 - 3,11 (m, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 7H), 2,49 - 2,31 (m, 4H) 1,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,39 (d, $J = 3,6$ Hz, 4H)
 5 M/z 461 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 77).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,03 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,14 - 7,11 (m, 4H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 4,62 - 4,60 (m, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 3H), 2,83 - 2,81 (m, 2H) 2,63 - 2,61 (m, 2H), 2,27 - 2,25 (m, 5H), 2,20 - 1,90 (m, 4H), 1,54 (t, $J = 8$ Hz, 4 Hz 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
 10 EM: m/z 416,2 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 78).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (b a - intercambios con D₂O, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 6,99 - 6,84 (m, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,67 - 6,62 (m, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,27 - 3,06 (m, 4H), 2,95 - 2,69 (m, 3H), 2,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H).
 15 EM: m/z 421 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 79).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (b a - intercambios con D₂O, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,98 - 6,97 (m, 1H), 6,64 (td, $J = 8,4$, 2,3 Hz, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,27 - 3,06 (m, 4H), 2,95 - 2,69 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H).
 20 EM: m/z 455 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 80).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 3,92 - 3,75 (m, 2H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,30 - 3,00 (m, 4H), 2,97 - 2,74 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 2H), 2,41 - 2,18 (m, 7H), 1,65 - 1,42 (m, 2H), 0,52 - 0,20 (m, 4H).
 30 EM: m/z 435 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 81).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,82 - 4,58 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H), 3,33 - 3,12 (m, 5H), 2,96 - 2,72 (m, 5H), 2,64 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 0,39 (s, $J = 4,2$ Hz, 4H).
 35 EM: m/z 474 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 82).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,22 (b a - intercambios con D₂O, 1H), 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 3,86 (d, $J = 9,7$ Hz, 4H), 3,25 - 3,07 (m, 4H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,74 - 2,55 (m, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,55 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,41 - 0,42 (m, 4H).
 40 EM: m/z 451 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 83).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,03 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 3H) 3,02 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 2H), 2,73 - 2,58 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 0,39 (d, $J = 4,6$ Hz, 4H).
 50 EM: m/z 435 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 84).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,36 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,14 (t, $J = 8$ Hz 1H), 6,95 (m, $J = 4$ Hz 1H), 6,81 - 6,75 (dd, $J = 4$ Hz 1H), 6,76 - 6,73 (dd, $J = 4$ Hz 1H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 4H), 2,82 - 2,81 (m, 3H), 2,85 - 2,83 (m, 2H) 2,64 - 2,63 (m, 2H), 2,33 - 2,30 (m 4H), 2,13 - 2,11 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 8$ Hz, 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
 55 EM: m/z 435,1 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 85).
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,22 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,96 (m, $J = 4$ Hz, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 4$ Hz 1H), 4,68 (s, 1H), 3,51 (s a, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,79 (s a, 3H), 2,85 (s a, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,54 (t, $J = 8$ Hz, 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
 60 EM: m/z 416,40 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 86).

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (s, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,0, 5,8 Hz, 2H), 3,31 - 3,02 (m, 5H), 2,82 (m, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 3H), 2,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,32 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (s, *J* = 4,3 Hz, 4H).
- 5 EM: 455 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-3-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 87).
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (b a - intercambios con D₂O, 1H), 8,49 (c, *J* = 4,4 Hz, intercambios con D₂O, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 12,3 Hz, 6H), 2,95 - 2,74 (m, 5H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 0,39 (d, *J* = 3,8 Hz, 4H).
- EM: *m/z* 460 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 88).
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,99 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,06 - 6,92 (m, *J* = 8 Hz, 4H), 4,69 (s, 1H), 3,50 (s a, 4H), 3,18 (s a, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,34 (s a, 4H), 1,51 (t, *J* = 8 Hz, 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
- EM: *m/z* 435,04 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 90).
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,30 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 6,97 (m, 3H), 4,84 - 4,57 (m, 1H), 3,63 - 3,42 (m, 2H), 3,34 - 3,05 (m, 5H), 3,02 - 2,77 (m, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 2,42 - 2,16 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,65 - 1,44 (m, 2H), 0,51 - 0,22 (m, 4H).
- EM: *m/z* 416,41 (M+)
- 25 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 92).
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,35 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,18 (s a, 4H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,26 (s a, 5H), 1,55 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 0,40 (m, 4H)
- 30 EM: *m/z* 452,0 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 93).
- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,25 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,69 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,86 - 2,81 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,54 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,40 (m, 4H)
- EM: *m/z* 455,0 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 95).
- 40 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,19 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 3,29 - 3,01 (m, 6H), 2,96 - 2,73 (m, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 7H), 1,54 (t, *J* = 6,3, 4,9 Hz, 2H), 0,39 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H).
- EM: *m/z* 435 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 96)
- 45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,77 - 4,63 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,28 - 3,01 (m, 6H), 2,96 - 2,72 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 7H), 1,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 0,39 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H).
- EM: *m/z* 451 (M + 1)
- 50 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 99).
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,37 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,23 (s a, 3H), 6,95 (s a, 1H), 4,70 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,55 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
- EM: *m/z* 455,0 (M + 1)
- 55 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 100).
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,20 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 4,81 - 4,64 (m, 1H), 3,66 - 3,46 (m, 4H), 3,36 - 3,18 (m, 4H), 2,97 - 2,75 (m, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,42 - 2,20 (m, 4H), 1,54 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,40 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H).
- 60 EM: *m/z* 439 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 108).
- 65 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,22 (c, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 2H), 3,37 - 3,10 (m, 6H), 3,02 - 2,74 (m, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,34 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,54 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 0,40 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H).

EM: m/z 435 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 110).

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,93 (s, 1H), 7,26 - 7,04 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 4,78 - 4,59 (m, 1H), 3,45 - 3,30 (m, 4H), 3,24 - 3,05 (m, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 3H), 2,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,44 - 2,23 (m, 4H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H).

EM: m/z 439 (M + 1)

10 Sal de clorhidrato de (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzocarbonitrilo (Sal de clorhidrato del compuesto 111).

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s a, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,81 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 0,42 - 0,36 (m, 4H).

EM: m/z 446 (M + 1)

15 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 114).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,27 (s a, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,08 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 6,51 - 6,48 (m, 1H), 5,47 (s a, 2H, D $_2$ O intercambiable), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 3,16 - 3,12 (m, 4H), 3,14 - 3,12 (m, 2H), 2,86 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)

EM: m/z 451 (M + 1)

20 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 122).

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,36 (s a, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,47 (dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,56 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)

EM: m/z 437 (M + 1)

30 Sal de clorhidrato de (R)-2-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzocarbonitrilo (Sal de clorhidrato del compuesto 127).

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,04 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 7,71 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 13,7$, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 9,0$, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,77 - 4,58 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,33 (t, $J = 13,4$ Hz, 2H), 3,22 - 3,02 (m, 2H), 2,97 - 2,71 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 4H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H).

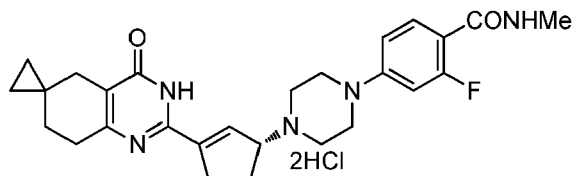
EM: m/z 446 (M + 1)

35 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 143).

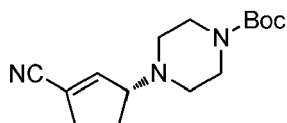
35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 6,6$, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,52 A (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 3,30 - 3,07 (m, 6H), 2,93 - 2,77 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,29 (d, $J = 22,4$ Hz, 6H), 1,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 (s, 4H).

EM: m/z 451 (M + 1)

45 Ejemplo 13: Síntesis de (R)-2-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazina-1-il)benzamida (compuesto 89).



Etapa 1: 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo.



50 A una solución agitada de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,5 g, 320 mmol) en dimetil formamida (400 ml) se añadió trietilamina (134 ml, 959 mmol) a 25 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. A esto, se añadió 3-bromociclopent-1-enocarbonitrilo (55 g, 320 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente en la capa orgánica se evaporó a presión reducida

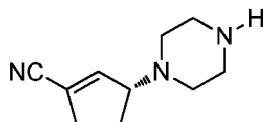
para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (35 g, 126 mmol, 39,5 % de rendimiento).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,66 - 6,64 (m, 1H), 3,97 - 3,93 (m, 1H), 3,45 - 2,42 (m, 4H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 4H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,47 (s, 9H)

EM: m/z 278 ($M + 1$)

Una resolución quiral de 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 g) se realizó usando una columna quiral para obtener 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazina-1-carboxilato de (R) terc-butilo (12 g) y (3-cianociclopent-2-en-1-il)carbamato de (S) terc-butilo (11,5 g).

Etapas 2: (R)-3-(piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo.

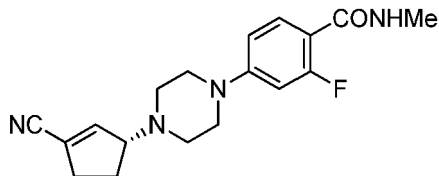


A una solución de 4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (13 g, 46,9 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se añadió lentamente ácido clorhídrico 1,4 dioxano (100 ml, solución 4 M) de una forma gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml) y se trató con amoníaco metanólico (50 ml, solución 7 M) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a continuación a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando metanol al 10 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título ((7 g, 84 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,20 (s, 1H, D_2O intercambiable), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,02 - 3,00 (m, 4H), 2,72 - 2,53 (m, 6H), 2,00 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H)

EM: m/z 178 ($M + 1$)

Etapas 3: (R)-4-(4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida.



A una mezcla de (R)-3-(piperazin-1-il)ciclopent-1-enocarbonitrilo (0,500 g, 2,82 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XANTPHOS) (0,326 g, 0,564 mmol), acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (63,3 mg, 0,282 mmol) y carbonato de cesio (1,838 g, 5,64 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió 4-bromo-2-fluoro-N-metilbenzamida (el documento WO200606425, 0,500 g, 2,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) usando metanol al 1 - 5 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,270 g, 29,1 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 - 7,45 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,70 (c, $J = 2$ Hz, 1H), 6,06 (s, 1H, D_2O intercambiable), 4,02 - 4,00 (m, 1H), 3,34 - 3,19 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,75 - 2,58 (m, 6H), 2,17 - 1,98 (m, 2H).

EM: m/z 329 ($M + 1$).

Etapas 4: Sal de clorhidrato de (R)-2-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (sal de clorhidrato del compuesto 89).

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(4-(3-cianociclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-metilbenzamida usando el procedimiento que se describe en la etapa 3 y en la etapa 4 de ejemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,98 - 7,81 (m, 1H, D_2O intercambiable), 7,61 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 3H), 4,67 (s, 1H), 4,06 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,34 - 3,04 (m, 4H), 2,93 - 2,70 (m, 5H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 4H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 (d, $J = 4,1$ Hz, 4H).

EM: m/z 478 ($M + 1$)

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en lo que antecede en el ejemplo 13 con unos cambios apropiados en los reactantes y en las condiciones de reacción.

- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(tiofen-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 91).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (b a - intercambios con D₂O 1H), 7,48 (dd, J = 5,2, 3,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,1, 1,6 Hz, 2H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 3,69 - 3,79 (m, 2H), 3,48 - 3,58 (m, 2H), 3,11 - 3,26 (m, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 2H), 2,73 - 2,92 (m, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 3H), 2,31 - 2,37 (m, 2H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 3,9 Hz, 4H).
EM: m/z 409 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 94).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,26 - 8,03 (m, 1H, D₂O intercambiable), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,77 - 4,59 (m, 1H), 4,00 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,31 - 3,02 (m, 4H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 2,72 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,1 Hz, 4H).
EM: m/z 494 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-N,3-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 97).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,44 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,37 - 8,32 (m, 1H, D₂O intercambiable), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,34 - 3,13 (m, 6H), 2,98 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 7H), 1,55 (t, 2H), 0,39 (d, J = 4,2 Hz, 4H).
EM: m/z 474 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-N,2-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 98).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,05 - 7,94 (m, 1H, D₂O intercambiable), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 2H), 4,77 - 4,58 (m, 1H), 4,03 - 3,86 (m, 2H), 3,30 - 3,02 (m, 6H), 2,94 - 2,75 (m, 2H), 2,71 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,42 - 2,19 (m, 7H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,2 Hz, 4H).
EM: m/z 474 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 101).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,23 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,75 - 4,63 (m, 1H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,56 - 3,43 (m, 4H), 3,29 - 3,10 (m, 3H), 2,95 - 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 3H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,2 Hz, 4H).
EM: m/z 410 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-metiltiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 102).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,93 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 6,66 (d J = 1,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 2 H), 3,24 - 3,20 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 6H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H) 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: m/z 424 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-5-cloro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Sal de clorhidrato del compuesto 103).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,61 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,66 (c, J = 4,7 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 8,23 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,97 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,69 (m, 1H), 4,09 - 4,06 (m, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 4H) 3,36 - 3,17 (m, 4H) 2,87 - 2,81 (m, 4H) 2,64 - 2,61 (m, 2H) 2,46 - 2,39 (m, 2H) 2,28 (s, 2H) 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,41 - 0,35 (m, 4H)
EM: m/z 495 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Sal de clorhidrato del compuesto 104).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,69 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,37 (c, J = 4,4 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 7,84 (s, 1H), 6,90 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,69 (m, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 3,32 - 3,13 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 5H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,40 - 0,36 (m, 4H)
EM: m/z 467 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida (Sal de clorhidrato del compuesto 105).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,68 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,32 (c, J = 4,4 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 7,50 (s, 1H), 6,90 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,68 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 3,36 - 3,13 (m, 2H) 2,88 - 2,68 (m, 5H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,40 - 0,38 (m, 4H)
EM: m/z 467 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 106).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,80 - 3,50 (m, 6H), 3,27 - 3,17 (m, 4H), 2,91 - 2,77 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,45 - 2,37 (m, 2H), 1,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H).

- EM: *m/z* 439,2 (M + 1)
Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 107).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,23 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,35 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,68 (m, 1H), 3,90 - 3,87 (m, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 4H) 3,17 - 3,13 (m, 2H) 2,90 - 2,81 (m, 2H) 2,63 - 2,60 (m, 2H) 2,32 - 2,26 (m, 4H) 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,40 - 0,36 (m, 4H)
EM: *m/z* 473 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 109).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6,91 (s, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,00 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 6H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 2,26 (s, 2H) 1,53 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H).
EM: *m/z* 439 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-5-fluoro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Sal de clorhidrato del compuesto 112).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,82 (s a, 1H, D₂O intercambiable), δ 8,61 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,54 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 14 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (c, J = 4 Hz, 1H), 6,4 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,66 - 4,68 (m, 1H), 4,30 - 4,28 (m, 2H), 3,65 - 3,60 (m, 4H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 2,93 - 2,91 (m, 2H) 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 479 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-metiliazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 113).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,09 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,10 (s, 1H), 6,98 (c, J = 4 Hz, 1H), 6,6 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 2,92 - 2,90 (m, 2H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 2H), 2,37 - 2,36 (m, 7H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 425 (M + 1) (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperazin-1-il) ciclopent-1-en-1-il)-7', 8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 115).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,62 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,97 - 6,78 (m, 4H), 4,80 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 4,70 - 4,67 (m, 1H), 4,00 - 3,99 (m, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 2,63 - 2,66 (m, 2H), 2,35 - 2,36 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 455 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 116).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,77 (s a, 1H, D₂O intercambiable), δ 7,60 (s a, 2H, D₂O intercambiable), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 4,70 - 4,68 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,24 - 3,21 (m, 4H), 2,90 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,42 - 0,37 (m, 4H)
EM: *m/z* 421 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 117).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,03 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,32 - 7,23 (m 2H), 7,05 - 6,98 (m, 4H), 4,70 - 4,68 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,24 - 3,21 (m, 4H), 2,90 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 2H) 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,42 - 0,37 (m, 4H)
EM: *m/z* 403 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 123).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,22 (t, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 4,73 - 4,71 (m, 1H), 3,51 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,06 (m, 6H), 2,96 - 2,72 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,4, 6,4 Hz, 2H), 2,40 - 2,17 (m, 7H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,1 Hz, 4H).
EM: *m/z* 410 (M + 1)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 124).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,51 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 4,47 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,54 - 2,43 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,91 - 2,72 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,1 Hz, 4H).
EM: *m/z* 417 (M+)
- Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 125).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,67 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,01 (dd, J = 4 Hz 1H), 7,26 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 12 Hz, 2H), 3,59 (m, 3H) 3,17 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 2,55 (m, 2H) 2,26 - 2,35 (m, 6H), 1,55 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H)
EM: *m/z* 437,1 (M + 1)

- 5 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 126).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H, D₂O intercambiable), 6,95 (s, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 4H), 2,93 - 2,73 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 7H), 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,0 Hz, 4H).
EM: m/z 435 (M + 1)
- 10 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 128).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,46 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 1H), 6,77 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,87 - 4,58 (m, 3H), 3,59 - 3,34 (m, 4H), 3,19 - 2,69 (m, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,40 - 2,11 (m, 4H), 1,53 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,29 - 0,96 (m, 1H), 0,40 - 0,35 (m, 4H).
EM: m/z 405,1 (M + 1)
- 15 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 129).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,01 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,46 (dd, J = 5,7 y 1,2 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,5 y 1,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3 y 5,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,99 (m, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,33 (m, 4H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 4H), 2,69 - 2,61 (m, 2 H), 2,48 - 2,28 (m, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).
EM: m/z 418,0 (M + 1)
- 20 Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)isonicotinamida (Sal de clorhidrato del compuesto 130).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,93 (s a, intercambios con D₂O, 1H), 9,09 (s a, intercambios con D₂O, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 2H), 3,62 - 3,33 (m, 4H), 3,42 - 3,21, 42 (m, 2H), 2,88 - 2,56 (m, 6H), 2,54 - 2,48 (m, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 4H), 1,54 - 1,48 (m, 2H), 0,50 - 0,40 (m, 4H).
EM: m/z 461 (M + 1)
- 30 Sal de clorhidrato de (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Sal de clorhidrato del compuesto 131).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,75 (s a, intercambios con D₂O, 1H), 8,52 (s a, intercambios con D₂O, 1H), 8,27 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,56 - 3,42 (m, 4H), 3,10 - 3,22 (m, 2H), 2,90 - 2,72 (m, 5H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 4H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 0,42 - 0,37 (m, 4H).
EM: m/z 461 (M + 1)
- 35 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 132).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,33 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,17 (dd, J = 5,4 y 1,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 7,4 y 5,0 Hz), 6,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 4H), 3,40 - 3,20 (m, 4H), 3,00 - 2,50 (m, 4H), 2,35 - 2,25 (m, 7H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 - 0,37 (m, 4H).
EM: m/z 418,1 (M + 1)
- 45 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 133).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,31 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 6,97 (m, J = 4 Hz, 3H), 6,72 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,46 (m, 3H), 3,19 (m, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,54 (t, J = 8 Hz, 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H).
EM: m/z 451 (M + 1)
- 50 Sal de clorhidrato de (R)-3-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Sal de clorhidrato del compuesto 134).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s a, - Intercambios con D₂O, 1H), 8,49 - 8,57 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 4H), 3,31 - 3,17 (m, 4H), 2,96 - 2,73 (m, 5H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,0 Hz, 4H).
EM: m/z 494 (M + 1)
- 60 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 135).
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 8,34 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 3,48 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,81 - 2,59 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 4H).
- 65

EM: m/z 433,1 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 136).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (c, J = 2,0, 1H), 6,83 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,3 y 2,6 Hz, 1H), 4,66 - 4,70 (m, 1H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 4H), 2,90 - 2,72 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 - 0,37 (m, 4H).

EM: m/z 431,18 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 137).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,37 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,75 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 5H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).

EM: m/z 436,1 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 138).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,60 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,97 - 6,98 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 3H), 3,36 - 3,17 (m, 3H), 2,90 - 2,76 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,54 (t, J = 8 Hz, 4 Hz, 2H), 0,40 - 0,39 (m, 4H).

EM: m/z 455 (M + 1)

(R)-2'-(3-(4-(2-cloro-6-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 139)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,35 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,35 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,44 - 0,34 (m, 4H).

EM: m/z 455 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 140).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,85 (m, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 4H), 0,90 - 0,82 (m, 2H), 0,44 - 0,35 (m, 3H).

EM: m/z 431,1 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 141).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,12 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 5H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,39 - 0,37 (m, 4H).

EM: m/z 452,06 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 142).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,47 - 8,38 (m, 1H), 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).

EM: m/z 422,10 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 144).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,35 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,35 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 4,72 - 4,67 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,95 - 2,72 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 1,54 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,44 - 0,34 (m, 4H).

EM: m/z 431,1 (M + 1)

Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 145).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s, 1H, D₂O intercambiable), 7,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz,

1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,74 - 4,53 (m, 3H), 3,78 - 3,51 (m, 4H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 2,83 (dd, $J = 17,0, 8,2$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,49 - 0,29 (m, 4H).

EM: m/z 417 ($M + 1$)

5 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 146)

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,19 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 8,36 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,87 - 3,67 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,17 - 3,03 (s, 2H), 2,96 - 2,69 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 4H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,44 - 0,34 (m, 4H).

EM: m/z 456 ($M + 1$)

15 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 147).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,22 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 8,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (dd, $J = 16$ Hz, 4 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,6 (m, 4 H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,64 - 2,61 (m, 3H), 2,50 - 2,33 (m, 4H), 1,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,44 - 0,34 (d, 4H).

EM: m/z 417 ($M + 1$)

20 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(4-(tiofen-3-il)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 148).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,73 (dd, $J = 3,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (dd, $J = 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 4H), 2,93 - 2,73 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 0,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 4H).

EM: m/z 485 ($M + 1$).

30 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-(6-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 157).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (dt, $J = 6,0$ y 1,5 Hz), 7,63 - 7,50 (m, 3H), 6,96 (dd, $J = 2,8$ y 1,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 - 0,37 (m, 4H).

EM: m/z 480,1 ($M + 1$).

35 Sal de clorhidrato de (R)-2'-(3-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 158).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7,70 - 7,55 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,65 - 3,50 (m, 2H), 3,35 - 3,10 (m, 4H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 0,39 - 0,37 (m, 4H).

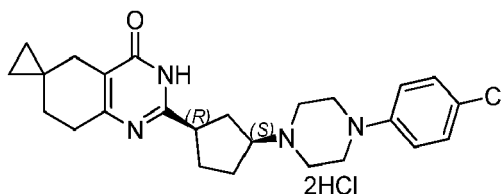
EM: m/z 479,1 ($M + 1$).

45 Sal de clorhidrato de 2'-(3-(3-(4-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 159).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s a, 1H, D_2O intercambiable), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 4H), 3,02 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 4H).

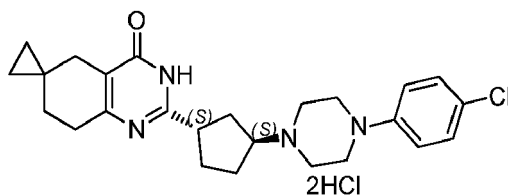
EM: m/z 463,11 (M^+).

Ejemplo 14: Síntesis de sal de clorhidrato de 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 118)

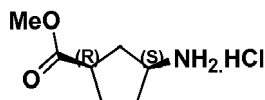


55 y sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-

quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 119).

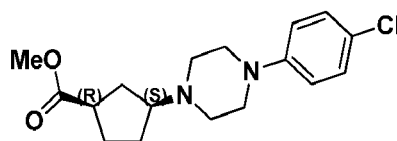


5 Etapa 1: clorhidrato de 3-aminociclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metilo.



10 A una solución de clorhidrato de ácido (1R,3S)-3-aminociclopentanocarboxílico (2,5 g, 15,09 mmol) en metanol seco (10 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (5,51 ml, 75 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se lavó con éter dietílico anhidro (3 x 30 ml) y se secó a alto vacío para dar éster metílico del ácido (1S,3R)-3-amino-ciclopentanocarboxílico (2,65 g 98 %) como la sal de clorhidrato que se usó en una
 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 3H), 1,78 - 1,62 (m, 2H).

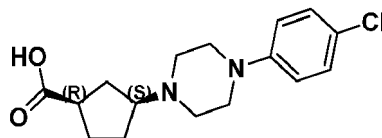
Etapa 2: 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metilo.



20 Clorhidrato de 3-aminociclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metilo (1,5 g, 8,35 mmol), 4-cloro-N,N-bis(2-cloroetil) anilina (2,32 g, 9,18 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (4,91 g, 58,4 mmol) y yoduro de potasio (0,14 g, 0,83 mmol) se suspendieron en n-butanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. Tras la
 25 completación, la mezcla de reacción se evaporó a vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metilo (1,5 g, 55,6 %).
 EM m/z: 323,1 (M + 1).

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,24 - 7,16 (m, 2H), 6,94 - 6,75 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,11 - 3,09 (m, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 4H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,60 - 1,49 (m, 3H).

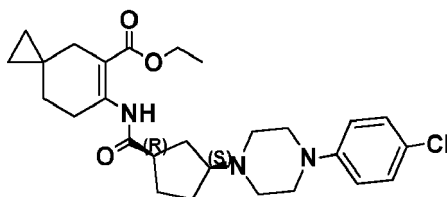
Etapa 3: (1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano ácido carboxílico.



35 A una solución agitada de 3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1R,3S)-metilo (1,5 g, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano : agua (4 : 1) se añadió una solución de hidróxido de monohidrato de litio (0,58 g, 13,94 mmol) en 5 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. Tras la
 40 completación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar tetrahidrofurano. El residuo resultante se diluyó con 10 ml de agua seguido de un lavado con éter dietílico (3 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó a 0 °C con ácido clorhídrico 1 N a pH 6 - 7 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener ácido (1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxílico (1,0 g, 69,7 %).
 45 EM m/z: 309,1 (M + 1).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,27 - 7,13 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 3,11 - 3,09 (m, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 3H).

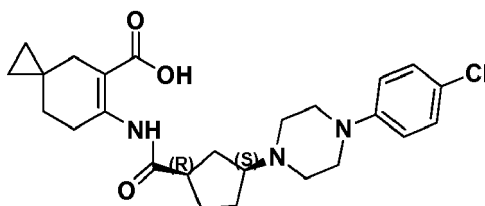
Etapa 4: 6-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo.



5 A una solución enfriada con hielo de 2-aminociclohex-1-enocarboxilato de etilo (1,27 g, 6,48 mmol) en piridina (5 ml), se añadió tricloruro de fósforo (0,18 ml, 2,10 mmol). Después de 15 min, se añadió ácido (1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxílico (0,5 g, 1,62 mmol) a temperatura ambiente a la mezcla, seguido de agitación a una temperatura durante 6 h. Tras la completación, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la capa orgánica se lavó con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 6-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo (300 mg, 38,1 %). EM m/z: 486

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,12 (c, 2H), 3,11 - 3,09 (m, 4H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,58 - 2,49 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,44 - 0,33 (m, 4H).

20 Etapa 5: ácido 6-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico.

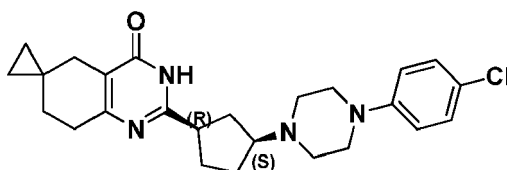


25 6-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo (0,3 g, 0,62 mmol) se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano/metanol/agua (3 : 1 : 1). A esta solución se añadió hidróxido de litio (0,12 g, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y se acidificó usando ácido clorhídrico 1 N a pH 6. A la pasta de color blanco resultante se añadió agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título, ácido 6-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico, junto con su correspondiente diastereómero ácido 6-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico tal como se observa sobre la columna de HPLC.

30 Rendimiento: (0,25 g, 88 %)
EM m/z: 458,4 (M + 1)

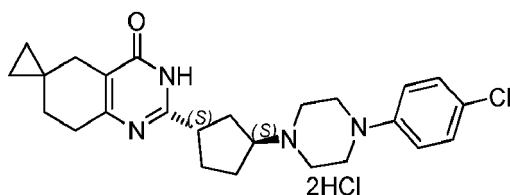
35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,72 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 3,11 - 3,09 (m, 4H), 2,93 - 2,90 (m, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 3H), 1,40 - 1,37 (m, 3H), 1,26 - 1,24 (m, 2H), 0,33 - 0,30 (m, 4H).

40 Etapa 6: 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona.



45 y

2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona



5 A una solución enfriada con hielo de la mezcla diastereomérica que se obtiene a partir de la etapa 5 (0,25 g, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió anhídrido acético (0,16 ml, 1,64 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. A continuación de lo anterior, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió amoniaco (1,56 ml, 10,92 mmol) (una solución 7 N en metanol) a la mezcla. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 - 20 min. Tras la completión, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó sobre alúmina neutra (cloroformo : metanol = 99 : 1) para dar el compuesto del título 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (90 mg, 37,5 %) y el correspondiente diastereómero minoritario 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (40 mg, 16,6 %) tal como se observa sobre la columna de HPLC.

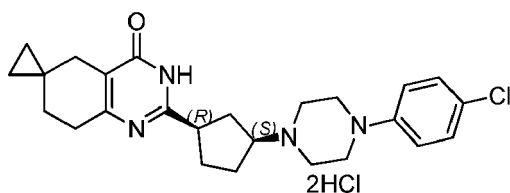
EM m/z: 439,1 (M + 1).

15 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (Diastereómero mayoritario): δ 12,41 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,03 - 2,99 (m, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,99 - 1,81 (m, 3H), 1,50 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,34 (s, 1H), 1,26 - 1,23 (m, 3H), 0,37 - 0,35 (m, 4H).
 20 EM m/z: 439,1 (M + 1).

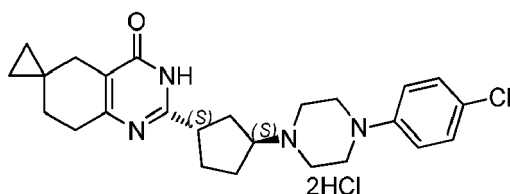
2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il) ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona:

25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (Diastereómero minoritario): δ 11,36 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 6,88 - 6,84 (m, 2H), 3,25 (s a, 5H), 3,03 - 2,70 (m, 5H), 2,38 (s a, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 4H), 0,47 - 0,41 (m, 4H).

30 Etapa 7: Sal de clorhidrato de 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 118).



35 y
 Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Clorhidrato del compuesto 119)



40 A una solución agitada de 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona o 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido clorhídrico (una solución 2,0 M en éter dietílico) (2,28 ml, 4,56 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) para obtener (50 mg, 86 %) del compuesto del título.

Sal de clorhidrato del compuesto 118:

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s a, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 3,83 - 3,58 (m, 5H), 3,15 (s, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 3H), 1,53 (t, 2H), 1,26 - 1,22 (m, 3H), 0,40 - 0,36 (m, 4H).

Sal de clorhidrato del compuesto 119:

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,18 (s a, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 3,84 - 3,57 (m, 3H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 3,10 (m, 4H), 2,63 (t, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,52 (t, 2H), 1,26 - 1,22 (m, 2H), 0,42 - 0,36 (m, 4H).

Ejemplo 15: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en lo que antecede en el ejemplo 14 con unos cambios apropiados en los reactantes y en las condiciones de reacción.

Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 120).

EM (EI) m/z : 439,18 (M + 1).

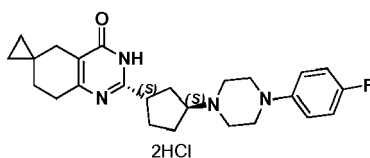
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,21 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,83 - 3,54 (m, 5H), 3,24 - 3,17 (m, 5H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 4H), 1,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,41 - 0,39 (m, 4H).

Sal de clorhidrato de 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 121).

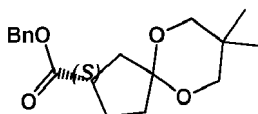
EM (EI) m/z : 439,1 (M + 1).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,47 (s a, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 3H), 3,56 - 3,54 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 4H), 2,69 - 2,65 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,27 - 2,18 (m, 4H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 0,43 - 0,37 (m, 4H).

Ejemplo 16: Síntesis de sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 149).



Etapas 1: 8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de (S)-bencilo

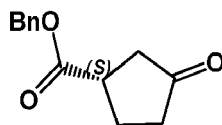


Se añadieron sucesivamente alcohol bencílico (7,28 ml, 70,0 mmol), DCC (0,43 g, 2,1 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilamino piridina (0,20 g, 1,68 mmol) a una solución de ácido (S)-8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxílico (que se sintetiza siguiendo un procedimiento tal como se describe en los documentos DE4312832 y US20080161564, 3 g, 14,00 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a 25 - 30 °C y, a continuación, se añadió acetona (10 ml). La suspensión resultante se filtró y posteriormente se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de (S)-bencilo (3,5 g, 82 %).

EM m/z : 305,0

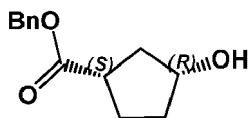
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,21 - 5,12 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 4H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 1,88 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Etapa 2: 3-oxociclopentanocarboxilato de (S)-bencilo.



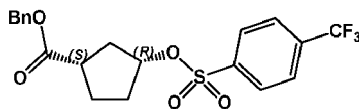
5 A una solución de 8,8-dimetil-6,10-dioxaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de (S)-bencilo (3,5 g, 11,50 mmol) en etanol (50 ml) a 0 °C se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (17,5 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. Tras la compleción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida; el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se diluyó con agua (25 ml). La masa orgánica se extrajo usando diclorometano (2 x 50 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 3-oxociclopentanocarboxilato de (S)-bencilo (2 g, 80 %). CG-EM m/z: 218,13.

15 Etapa 3: 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de (1S,3R)-bencilo.



20 A una solución de 3-oxociclopentanocarboxilato de (S)-bencilo (2 g, 9,16 mmol) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,35 g, 9,16 mmol) de una forma en porciones a 0 °C y la reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 20 min. Tras la compleción, se añadió ácido acético (0,57 ml, 10,08 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó durante 5 min. El metanol se retiró a presión reducida y al residuo se añadió agua (50 ml). La masa orgánica se extrajo usando acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de (1S)-bencilo como una mezcla diastereomérica (75 : 25) del compuesto del título (1,6 g, 79 %). CG-EM m/z: 220,08

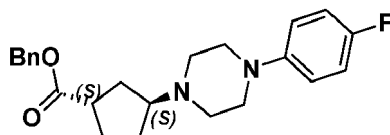
Etapa 4: 3-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)oxi) ciclopentanocarboxilato de (1S,3R)-bencilo.



30 A una solución de una mezcla diastereomérica, la etapa 3 (1,5 g, 6,81 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,21 mmol) y 4-dimetilamino piridina (1,25 g, 10,21 mmol), seguido de cloruro de 4-(trifluorometil) benceno-1-sulfonyl (2,50 g, 10,21 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 15 min y, a continuación, a temperatura ambiente durante 3 - 4 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 3-(((4-(trifluorometil)fenil) sulfonyl)oxi)ciclopentanocarboxilato de (1S)-bencilo como una mezcla diastereomérica del compuesto del título (1,7 g, 58,3 %).

40 EM m/z: 429 (M + 1).

Etapa 5: 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1S,3S)-bencilo.



45 A la mezcla diastereomérica, la etapa 4 (1,7 g, 3,97 mmol) disuelta en acetonitrilo (15 ml), se añadieron carbonato de potasio en polvo (1,09 g, 7,94 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,72 ml, 3,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo hasta la compleción (por lo general, 18 h). La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1S)-bencilo como una mezcla diastereomérica (75 : 22) del compuesto del título (1,2 g, 79 %).

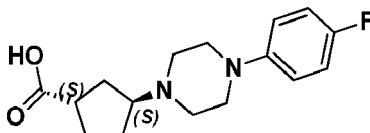
50

La mezcla diastereomérica anterior se purificó por columna quiral para obtener 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1S, 3S)-bencilo (0,7 g, 46,1 %) como el diastereómero mayoritario.

EM m/z: 383,4 (M + 1)

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,47 - 7,26 (m, 5H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 4H), 3,06 - 2,82 (m, 5H), 2,30 (s a, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 3H), 1,86 - 1,80 (m, 3H).

Etapa 6: ácido (1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxílico.

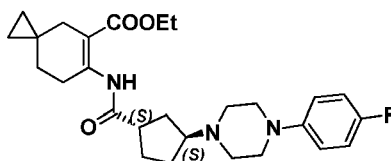


10 A una solución de 3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1S, 3S)-bencilo (0,6 g, 0,52 mmol) en metanol (15 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbón (60 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ a presión atmosférica durante 2 h. Tras la compleción, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,4 g, 87 %), que se usó adicionalmente sin purificación.

15 EM m/z: 293,07 (M + 1)

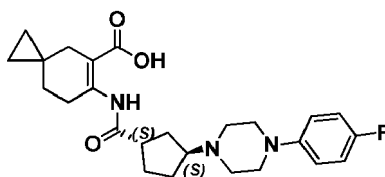
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,01 - 6,96 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 4H), 3,06 - 2,80 (m, 5H), 2,28 (s a, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 3H), 1,86 - 1,80 (m, 3H).

20 Etapa 7: 6-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo.



25 El compuesto del título se preparó de la forma que se muestra en la etapa 4 del ejemplo 14.
EM (EI) m/z: 470,0 (M + 1).

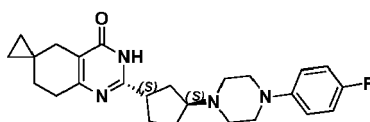
30 Etapa 8: ácido 6-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico.



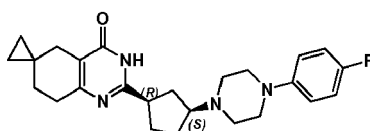
EM (EI) m/z: 442,11 (M + 1).

35 Este compuesto se preparó de la forma que se muestra en la etapa 5 del ejemplo 14.

40 Etapa 9: 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona y 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il) ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona.



EM (EI) m/z: 423,17 (M + 1).

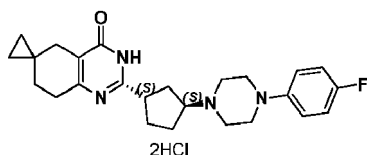


45

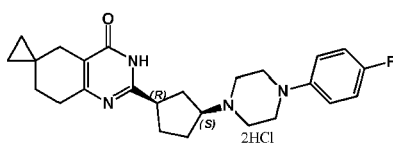
EM (EI) *m/z*: 423,1 (M + 1).

Los compuestos del título se prepararon de la forma que se muestra en la etapa 6 del ejemplo 14.

- 5 Etapa 10: Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 149).



- 10 y Sal de clorhidrato de 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 150).



- 15 Sal de clorhidrato del compuesto 149:

EM (EI) *m/z*: 423,17 (M + 1). Base libre

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,37 (s a, 1H), 7,36 - 7,02 (m, 4H), 3,84 - 3,82 (m, 1H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,43 - 3,41 (m, 1H), 3,17 - 3,15 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,43 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,03 - 1,98 (m, 3H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 1,21 (s, 1H), 0,42 - 0,40 (m, 4H).

20

Sal de clorhidrato del compuesto 150:

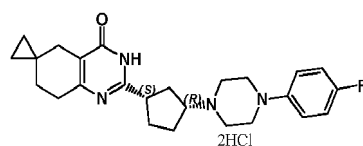
EM (EI) *m/z*: 423,17 (M + 1). Base libre

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,32 - 7,02 (m, 4H), 3,60 - 2,67 (m, 8H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,25 - 2,21 (m, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 4H), 1,54 - 1,51 (m, 2H), 1,26 - 1,22 (m, 1H), 0,40 - 0,39 (m, 4H).

25

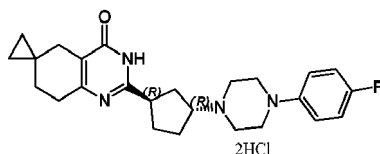
Los compuestos del título se prepararon de la forma que se muestra en la etapa 7 del ejemplo 14.

- 30 Ejemplo 17: Síntesis de sal de clorhidrato de 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 151)



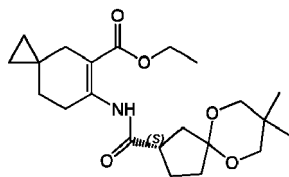
- 35 y

sal de clorhidrato de 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 152)



40

Etapa 1: 6-(8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo.



5 A una solución agitada de ácido (S)-8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxílico (1,5 g, 7,0 mmol) y NMM (1,15 ml, 10,50 mmol) en acetonitrilo (35 ml), se añadió cloroformiato de isobutilo (1 ml, 7,70 mmol) gota a gota a de -5 a -10 °C. Después de 1 h, se añadió una solución de 6-aminoespiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo (3,42 g, 17,50 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la reacción se dejó en agitación a 0 °C a -5 °C durante 1 h seguido de agitación durante una noche a 25 - 30 °C. Tras la compleción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio al 10 % (25 ml). La masa orgánica se extrajo usando acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título (1,55 g, 56,6 %).

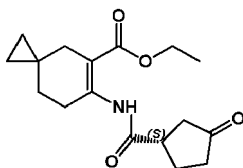
10

15 EM *m/z*: 392 (M + 1)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 12,29 (s, 1H), 4,17 (c, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 4H), 3,02 - 2,89 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,19 - 2,16 (m, 3H), 2,13 - 1,90 (m, 3H), 2,09 - 1,88 (m, 3H), 1,43 (t, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,37 - 0,31 (m, 4H).

20

Etapa 2: 6-(3-oxociclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo.



25 A una solución de 6-(8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo (1,5 g, 11,50 mmol) en etanol (25 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (7,5 ml) de una forma en porciones a 0 °C y la reacción se dejó en agitación a 25 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida; el residuo se diluyó con diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La masa orgánica se extrajo usando diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener 6-(3-oxociclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo. (1 g, 85 %).

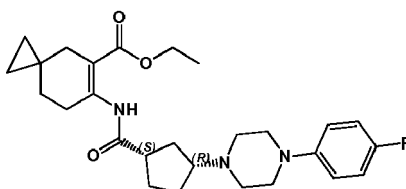
30

EM *m/z*: 306 (M + 1)

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35 (s, 1H), 4,13 (c, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 1H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 3H), 2,16 - 2,14 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (s, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,21 (t, 3H), 0,37 - 0,31 (m, 4H).

Etapa 3: 6-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo.

40



45 A una solución de 6-(3-oxociclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo (0,7 g, 2,23 mmol) en 1, 2-dicloroetano (10 ml) se añadieron 1-(4-fluorofenil)piperazina (0,43 g, 2,40 mmol), ácido acético glacial (0,14 g, 2,40 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (0,7 g, 3,44 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 24 h antes de la retirada del disolvente. El residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener una mezcla diastereomérica (7 : 3) del compuesto del título (0,9 g, 84 %).

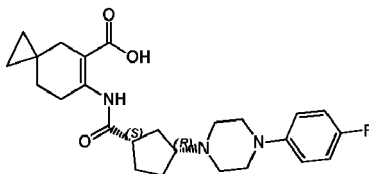
50

La separación de la mezcla diastereomérica se realizó usando una columna quiral para obtener el diastereómero mayoritario, es decir, 6-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 46,4 %).

EM m/z: 470,11 (M + 1)

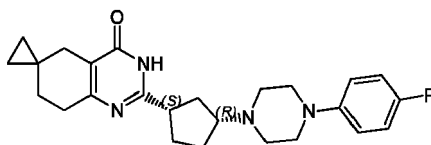
5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,73 (s, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 4H), 4,13 (c, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 5H), 2,78 (s a, 5H), 2,30 (s a, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (s, 2H), 1,44 (t, 2H), 1,30 (t, 3H), 0,37 - 0,35 (m, 4H).

10 Etapa 4: ácido 6-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentano carboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico.

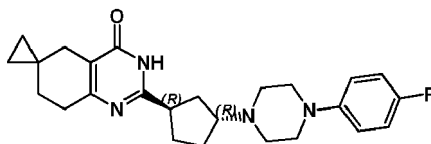


15 El compuesto del título se preparó de la forma que se muestra en la etapa 5 del ejemplo 14.
EM m/z: 442,11 (M + 1).

20 Etapa 5: 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona, y 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona.



25 EM (EI) m/z: 423,17 (M + 1).



EM (EI) m/z: 423,12 (M + 1).

30 Los compuestos del título se prepararon de la forma que se muestra en la etapa 6 del ejemplo 14.

Etapa 6: Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 151), y

35 Sal de clorhidrato de 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 152).

Los compuestos del título se prepararon de la forma que se muestra en la etapa 7 del ejemplo 14.

40 Sal de clorhidrato del compuesto 151:

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,05 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,20 - 3,11 (m, 6H), 2,68 - 2,66 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 4H), 1,55 - 1,52 (m, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).

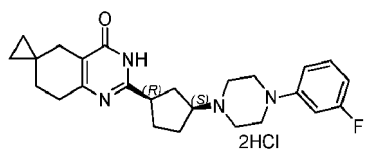
45 EM (EI) m/z: 423,29 (M + 1). Base libre

Sal de clorhidrato del compuesto 152:

50 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,16 (s a, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 3H), 3,58 - 3,55 (m, 2H), 3,39 - 3,07 (m, 6H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,54 - 1,51 (m, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).

EM (EI) m/z: 423,29 (M + 1). Base libre

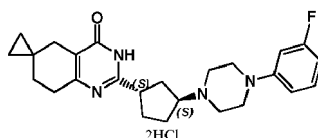
Ejemplo 18: Síntesis de sal de clorhidrato de 2'-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 153)



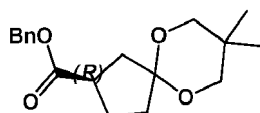
5
y

sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 154)

10



Etapa 1: 8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de (R)-bencilo



15

El compuesto del título se fabricó a partir de ácido (R)-8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxílico (que se preparó siguiendo el proceso que se proporciona en los documentos US5675005 y US20080161564) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 16

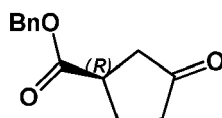
EM m/z: 305,0

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 - 7,33 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 3,42 - 3,41 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

20

Etapa 2: 3-oxociclopentanocarboxilato de (R)-bencilo.

25

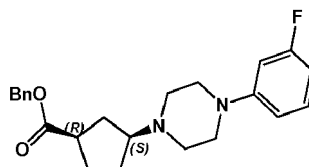


El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 16. CG-EM m/z: 218,20.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 - 7,35 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 3,21 - 3,18 (m, 1H), 2,55 - 2,13 (m, 6H).

30

Etapa 3: 3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxilato de (1R,3S)-bencilo.



35

A una solución de 3-oxociclopentanocarboxilato de (R)-bencilo (1,5 g, 6,87 mmol), 1-(3-fluorofenil)piperazina (1,36 g, 7,56 mmol) en 1, 2 -dicloroetano (25 ml) se añadieron 1-(3-fluorofenil)piperazina (1,36 g, 7,56 mmol), ácido acético glacial (0,4 ml, 6,87 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (2,18 g, 10,31 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h antes de la retirada del disolvente. El residuo se trató con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyentes para obtener el compuesto del título como el diastereómero mayoritario (1,2 g, 45,7 %).

40

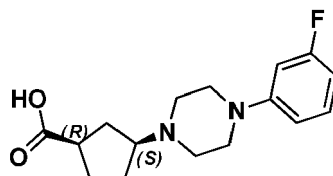
EM m/z: 383,29 (M + 1)

45

ES 2 595 240 T3

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 - 7,35 (m, 5H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 2H), 6,55 - 6,51 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,17 - 3,13 (m, 4H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 5H), 2,12 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 3H), 1,51 - 1,46 (m, 2H).

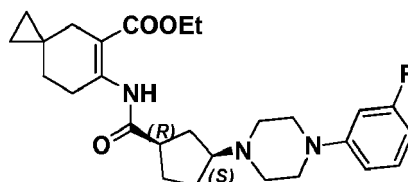
5 Etapa 4: ácido (1R,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxílico.



10 El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 16.
EM m/z : 293,40 ($M + 1$)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23 - 7,17 (m, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 2H), 6,55 - 6,51 (m, 1H), 3,17 - 3,13 (m, 4H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 5H), 2,12 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 3H), 1,51 - 1,46 (m, 2H).

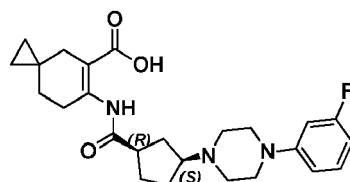
15 Etapa 5: 6-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo



20 El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 4 del ejemplo 14.
EM (EI) m/z : 470,0 ($M + 1$).

Etapa 6: ácido 6-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico.

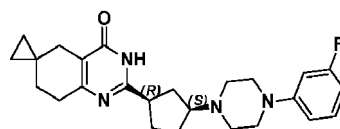
25



El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 5 del ejemplo 14.
EM (EI) m/z : 442,11 ($M + 1$).

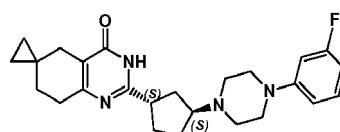
30 Etapa 7: 2'-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona y 2'-((1S,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona.

35



EM (EI) m/z : 423,17 ($M + 1$).

40



EM (EI) m/z : 423,1 ($M + 1$).

Los compuestos del título se fabricaron siguiendo el procedimiento que se describe en la etapa 6 del ejemplo 14.

5 Etapa 8: Sal de clorhidrato de 2'-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 153) y Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 154).

Los compuestos del título se fabricaron al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 7 del ejemplo 14.

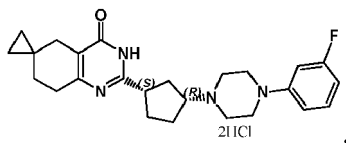
10 Sal de clorhidrato del compuesto 153:

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,06 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 3,91 - 3,90 (m, 2H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,57 (s a, 2H), 3,18 - 3,15 (m, 5H), 2,68 - 2,63 (m, 2H), 2,46 - 2,22 (m, 4H), 2,13 - 2,09 (m, 4H), 1,55 - 1,52 (m, 2H), 0,42 - 0,37 (m, 4H).
EM (EI) *m/z*: 423,17 (M + 1) (base libre).

Sal de clorhidrato del compuesto 154:

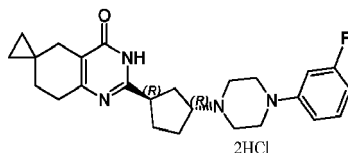
20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,06 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,68 - 6,63 (m, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 1H), 3,16 - 3,14 (m, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,15 (m, 4H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,53 - 1,50 (m, 2H), 0,41 - 0,36 (m, 4H).
EM (EI) *m/z*: 423,23 (M + 1) (base libre).

25 Ejemplo 19: Síntesis de sal de clorhidrato de 2'-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 155)



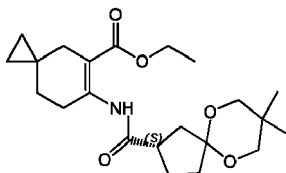
30 y

sal de clorhidrato de 2'-((1R,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona. (Sal de clorhidrato del compuesto 156)



35

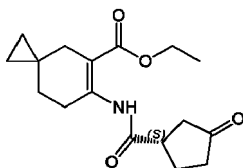
Etapa 1: 6-(8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxamido)espiro [2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo.



40

El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 4 del ejemplo 14 usando ácido (S)-8,8-dimetil-6,10-dioxaespiro[4.5]decano-2-carboxílico como un material de partida.
EM *m/z*: 392 (M + 1).

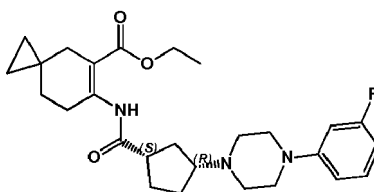
Etapa 2: 6-(3-oxociclopentanocarboxamido)espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de (S)-etilo.



5 El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 2 en el ejemplo 16.
EM *m/z*: 306 (M + 1)

Etapa 3: 6-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxilato de etilo.

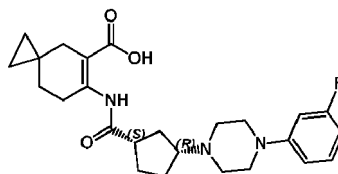
10



El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 3 del ejemplo 18.
EM *m/z*: 470,11 (M + 1).

15

Etapa 4: ácido 6-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentanocarboxamido) espiro[2.5]oct-5-eno-5-carboxílico.

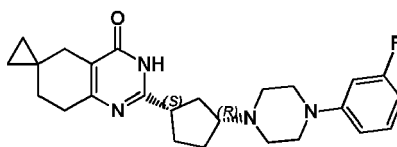


20

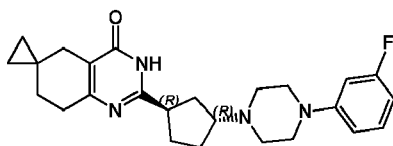
El compuesto del título se fabricó al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 5 del ejemplo 14.
EM *m/z*: 442,11 (M + 1).

Etapa 5: ((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona y 2'-((1R,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona.

25



30 EM (EI) *m/z*: 423,17 (M + 1).



35 EM (EI) *m/z*: 423,12 (M + 1).

Los compuestos del título se fabricaron al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 6 del ejemplo 14.

Etapa 6: Sal de clorhidrato de 2'-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 155) y sal de clorhidrato de 2'-((1R,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Sal de clorhidrato del compuesto 156).

40

Los compuestos del título se fabricaron al seguir el procedimiento que se describe en la etapa 7 en el ejemplo 14.

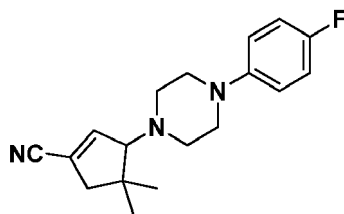
Sal de clorhidrato del compuesto 155:

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,27 (s a, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 2H) 6,67 - 6,62 (m, 1H), 3,90 - 3,45 (m, 5H), 3,21 - 3,18 (m, 5H), 2,70 - 2,68 (t, 2H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 3H), 1,54 - 1,52 (t, 2H), 0,41 - 0,37 (m, 4H).
EM (EI) m/z : 423,17 (M + 1). Base libre.

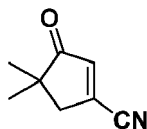
10 Sal de clorhidrato del compuesto 156:

- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,16 (s a, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 3H), 3,58 - 3,55 (m, 2H), 3,39 - 3,07 (m, 6H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 2,00 - 1,96 (m, 2H), 1,54 - 1,51 (m, 2H), 0,40 - 0,37 (m, 4H).
15 EM (EI) m/z : 423,07 (M + 1). Base libre.

Ejemplo 20: Preparación de 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbonitrilo

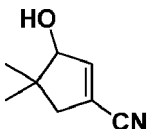


20 Etapa 1: 4,4-dimetil-3-oxociclopent-1-enocarbonitrilo



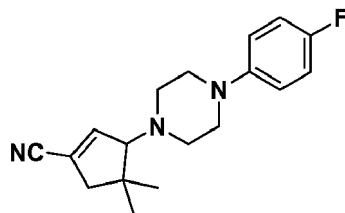
- 25 A una solución agitada de 2-bromo-5,5-dimetilciclopent-2-enona (que se preparó de acuerdo con el procedimiento que se notifica en *Organic Letters* 2002, 4, 71 - 74, 17 g, 90 mmol) en metanol (200 ml) se añadió ácido acético, (5,15 ml, 90 mmol) a 25 - 30 °C. Se añadió cianuro de potasio sólido (11,71 g, 180 mmol) y se continuó la agitación de la masa de reacción durante 4 - 5 h a 25 - 30 °C. El avance de la reacción se controló por medio de TLC.
30 Después de la compleción de la reacción, se filtró la masa de reacción a través de un filtro de algodón y, a continuación, el filtrado se concentró a presión reducida. Un compuesto oleoso en bruto se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (100 ml) para retirar el cianuro de potasio sin reaccionar. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El compuesto en bruto se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) mediante el uso de acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para obtener el producto del título (7,1 g)
35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (s, 1H), δ 2,76 (s, 2H) 1,19 (s, 6H)

Etapa 2: 3-hidroxi-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbonitrilo.



- 40 A una solución agitada de 4,4-dimetil-3-oxociclopent-1-enocarbonitrilo (etapa 1, 6 g, 44,4 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,52 g, 66,6 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, la mezcla de reacción destilada se concentró a presión reducida. A la masa de reacción en bruto se añadió agua (10 ml), seguido de la adición de 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción acuosa se extrajo en acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto oleoso que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional (3,9 g).
45 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,57 (s, 1H), δ 4,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H) 2,52 - 2,51 (m, 1H) 2,39 - 2,34 (m, 1H) 1,11 (s, 6H)
50

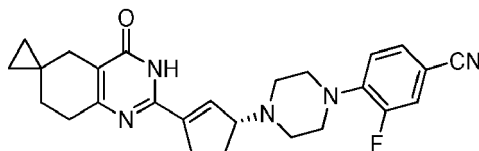
Etapas 3: 3-(4-(4-fluorofenil) piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbonitrilo.



5 A una solución agitada de 3-hidroxi-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbonitrilo (1,5 g, 10,93 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió diisopropiletilamina, (5,73 ml, 32,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 - 5 °C. Se añadió cloruro de metano sulfonilo (1,278 ml, 16,40 mmol) en 2 ml de diclorometano gota a gota a 0 - 5 °C en 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 - 5 °C durante 3 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un compuesto pegajoso que se disolvió en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) y se enfrió hasta 0 - 5 °C seguido de la adición de diisopropiletilamina (5,73 ml, 32,8 mmol) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (1,971 g, 10,93 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó de forma gradual hasta 25 - 30 °C y la agitación se continuó durante 16 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un producto oleoso en bruto. El compuesto en bruto se purificó sobre gel de sílice (de 100 - 200 de malla) por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano para obtener el compuesto del título (0,260 g).
 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 - 6,85 (m, 2H) 6,78 (d, J = 2 Hz, 1H) 3,29 - 3,27 (m, 1H) 3,11 - 3,08 (m, 4H) 2,76 - 2,74 (m, 4H) 2,47 (d, J = 16 Hz, 1H) 2,32 (d, J = 16 Hz, 1H) 1,12 (s, 6H)
 15 EM: m/z 299,9 (M + 1)

Ejemplo 21: Síntesis de (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzonitrilo

25



A una solución agitada de (R)-2'-(3-(4-(2-fluoro-4-yodofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (síntesis a partir de (R)-3-aminociclopent-1-enocarbonitrilo y 2-fluoro-4-yodoanilina tal como se describe en el ejemplo 11) (0,160 g, 0,293 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió dicianocinc (0,344 g, 2,93 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 115 - 120 °C durante 4 h. El avance de la reacción se controló por medio de TLC. Después de la compleción de la reacción, mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (110 - 200 de malla) usando metanol al 6 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título (0,045 g, 34,5 %).
 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s a, 1H, D₂O intercambiable), 7,78 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,68 (m, 1H) 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,41 - 3,15 (m, 6H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,42 - 0,39 (m, 4H).
 35 EM: m/z 446 (M + 1)

40

Ejemplo 21: Ensayo bioquímico de PARP1

El ensayo se realizó usando el kit BPS Bioscience. La placa de tiras de 96 pocillos se recubrió con 50 µl de mezcla de histona y se incubó a 4°C durante una noche. Al día siguiente se bloquearon los pocillos mediante la adición de 45 100 µl de tampón de bloqueo. La placa se lavó y se añadieron 25 µl de concentración apropiada de PARP1 (25 - 75 ng/pocillo) en todos los pocillos de prueba y de control positivo. En pocillos de control negativo la enzima se sustituyó con 25 µl de agua. A esto se añadieron 5 µl de cada uno de 10 X tampón de ensayo de PARP y ADN activado en todos los pocillos (pocillos de prueba, de control positivo y negativo). Se prepararon 10 X concentración de compuestos de prueba y se añadieron 5 µl de compuestos de prueba a los pocillos respectivos. El volumen de reacción se hizo llegar a 45 µl mediante la adición de agua a todos los pocillos. Finalmente, se añadieron 5 µl de 10 X mezcla de ensayo de PARP que contenía NAD⁺ biotinilado en cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente (25°C) durante 60 min. Después de lavar la placa se añadieron 50 µl de estreptavidina-HRP en cada pocillo y se incubó la placa a TA durante 30 min. La placa se lavó y se leyó la luminiscencia en el lector de placas PHERAStar tras la adición de 100 µl de sustrato quimioluminiscente.

55

ES 2 595 240 T3

La inhibición de PARP se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición de PARP} = 100 - \left[\frac{\text{ULR de muestra tratada con compuesto de prueba} - \text{ULR de control negativo}}{\text{ULR de control positivo} - \text{ULR control negativo}} \times 100 \right]$$

5 Los valores de CI_{50} se calcularon representando gráficamente el % de inhibición frente a las concentraciones respectivas de los compuestos de prueba usando GraphPad Prism 5.

10 La inhibición de PARP 1 CI_{50} de los compuestos de la invención se proporciona en la tabla 1 a continuación: Los compuestos con CI_{50} entre 1 nM y 500 nM están agrupados en el grupo A, los compuestos con CI_{50} entre 501 nM y 5000 nM están agrupados en el grupo B, y los compuestos con CI_{50} entre 5001 nM y 500 μ M están agrupados en el grupo C.

Tabla 1:

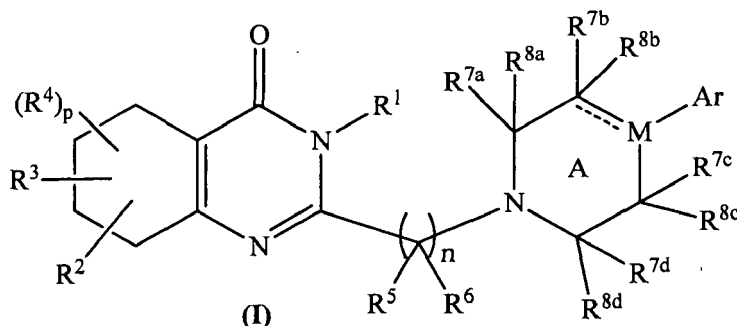
Grupo	n.º de compuesto
A	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 12, 14, 19, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 61, 62, 63, 65, 68, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 111, 113, 114, 116, 117, 119, 122, 123, 124, 125, 127, 129, 132, 133, 134, 137, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154.
B	4, 10, 11, 13, 25, 55, 60, 64, 81, 99, 102, 105, 110, 112, 115, 118, 120, 126, 130, 131, 136, 138, 140, 144, 148, 152, 155, 157, 158.
C	8, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 26, 31, 33, 35, 36, 41, 43, 45, 59, 66, 67, 69, 70, 71, 121, 128, 135, 139, 153, 156, 159.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable,

5



en el que,

- 10 M se selecciona de entre C, CH y N;
 ----- es un enlace sencillo cuando M se selecciona como N, y ----- es un enlace o bien simple o bien doble cuando M se selecciona como CH o C respectivamente;
 R^1 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 los grupos R^2 y R^3 están unidos o bien al mismo átomo de carbono o bien a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo carbocíclico, y R^2 y R^3 junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido;
 R^4 se selecciona de manera independiente en cada aparición de entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$ y $-N(R^{10})R^{11}$;
 cada uno de R^5 y R^6 se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$ y $-N(R^{10})R^{11}$, o R^5 y R^6 constituyen, de forma conjunta, oxo (=O), o tanto R^5 como R^6 unidos al mismo átomo de carbono o a átomos de carbono adyacentes o no adyacentes junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o, cuando estos están unidos a átomos de carbono adyacentes, forman un enlace pi que une dichos átomos de carbono;
 cada uno de R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} , R^{8b} , R^{7c} , R^{8c} , R^{7d} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$ y $-N(R^{10})R^{11}$; o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} , R^{8b} , R^{7c} , R^{8c} , R^{7d} y R^{8d} forman oxo (=O), o cualesquiera dos grupos de entre R^{7a} , R^{8a} , R^{7b} , R^{8b} , R^{7c} , R^{8c} , R^{7d} y R^{8d} tomados junto con el átomo o átomos de carbono a los que los mismos están unidos forman un carbociclo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido, haciendo de este modo el anillo 'A' o bien un espiro-biciclo o bien un biciclo condensado o bien un biciclo de puente;
 Ar se selecciona de entre arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;
 p es un número entero seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3;
 n es un número entero seleccionado de entre 1, 2, 3, y 4;
 R^9 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de manera independiente de entre hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido;
 cuando un grupo alquilo o un grupo alqueno está sustituido, cada uno de los mismos está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclijo, $-OR^{12a}$, $-SO_2$ (alquilo), $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)N(H)R^{12}$, $-C(=O)N$ (alquilo) $_2$, $-N(H)C(=O)$ (alquilo), $-N(H)R^{12}$ y $-N$ (alquilo) R^{12} ;
 cuando 'cicloalquilo', 'cicloalqueno' y 'carbociclo' está sustituido, el grupo cicloalquilo, cicloalqueno o carbociclo está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, $-OR^{12}$, $-SO_2$ (alquilo), $-C(=O)O$ (alquilo), $-C(=O)N(H)R^{12}$, $-C(=O)N$ (alquilo) R^{12} , $-N(H)C(=O)$ (alquilo), $-N(H)R^{12}$, $-N$ (alquilo) $_2$;
 cuando el grupo arilo está sustituido, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclijo, arilo, heteroarilo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N$ (alquilo)alquilo, $-N(H)$ alquilo, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N$ (alquilo) $C(=O)$ alquilo, $-N(H)C(=O)$ alquilo, $-C(=O)N$ (alquilo)alquilo, $-C(=O)N(H)$ alquilo, $-C(=O)N(H)$ cicloalquilo, $-C(=O)NH_2$, $-SO_2N$ (alquilo)alquilo, $-SO_2N(H)$ alquilo, $-SO_2NH_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alquilo, $-O(C=O)N$ (alquilo)H, $-O(C=O)N$ (alquilo) $_2$, $-O(C=O)N$ (cicloalquilo)H, $-N(H)C(=O)N$ (arilo)H, $-N(H)C(=O)N$ (alquilo)H y $-N(H)C(=O)NH_2$;
 cuando el grupo heteroarilo está sustituido, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclijo, arilo, heteroarilo, $-O$ -alquilo, $-O$ -perhaloalquilo, $-N$ (alquilo)alquilo, $-N(H)$ alquilo, $-NH_2$, $-SO_2$ -alquilo, $-SO_2$ -perhaloalquilo, $-N$ (alquilo) $C(=O)$ alquilo, $-N(H)C(=O)$ alquilo, $-C(=O)N$ (alquilo)alquilo, $-$

55

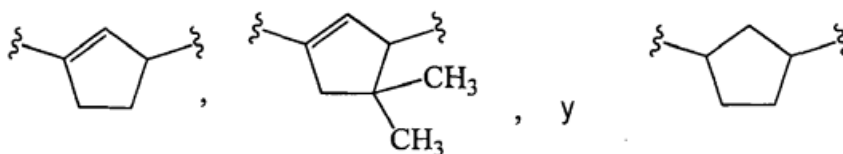
C(=O)N(H)alquilo, -C(=O)N(H)cicloalquilo, -C(=O)NH₂, -SO₂N(alquilo)alquilo, -SO₂N(H)alquilo, -SO₂NH₂, -C(=O)OH, -C(=O)O-alquilo, -O(C=O)N(alquilo)H, -O(C=O)N(alquilo)₂, -O(C=O)N(cicloalquilo)H, -N(H)C(=O)N(aril)H, -N(H)C(=O)N(alquilo)H y -N(H)C(=O)NH₂;

5 cuando el grupo heterocíclico está sustituido, este está sustituido o bien en un átomo de carbono de anillo o bien en un heteroátomo de anillo y, cuando este está sustituido en un átomo de carbono de anillo, este está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre oxo (=O), halógeno, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, -OR¹², -SO₂(alquilo), -C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², -C(=O)N(alquilo)R¹², -N(H)C(=O)(alquilo), -N(H)R¹², -N(alquilo)₂; y, cuando el grupo heterocíclico está sustituido en un nitrógeno de anillo, este está sustituido con sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, -SO₂(alquilo), -C(=O)(alquilo), C(=O)O(alquilo), -C(=O)N(H)R¹², y -C(=O)N(alquilo)R¹²,
 10 R¹² se selecciona de entre hidrógeno y alquilo; y
 R^{12a} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo.

15 2. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 'n' es 3.

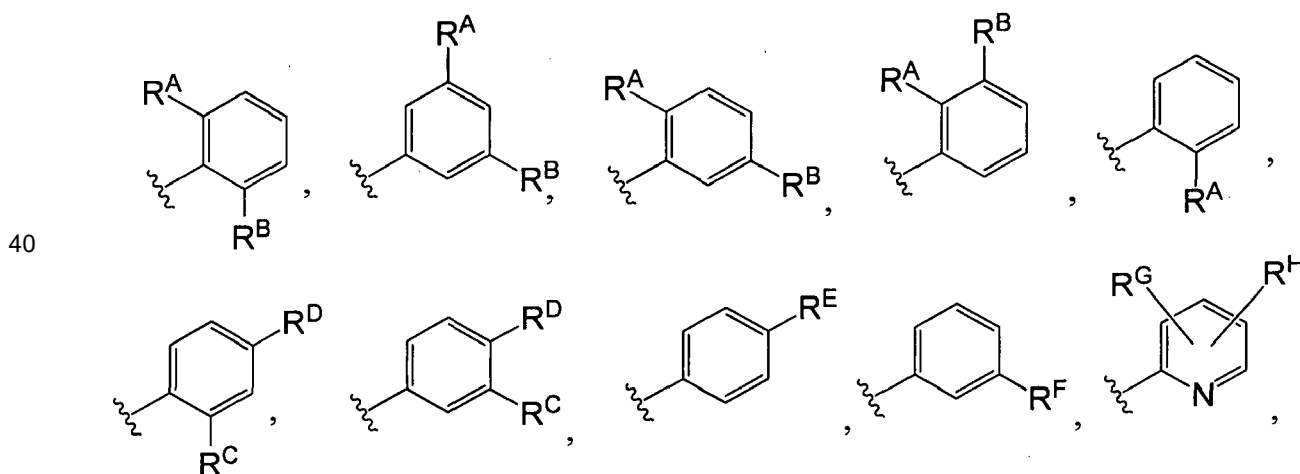
3. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona de manera independiente de
 20 entre hidrógeno y metilo.

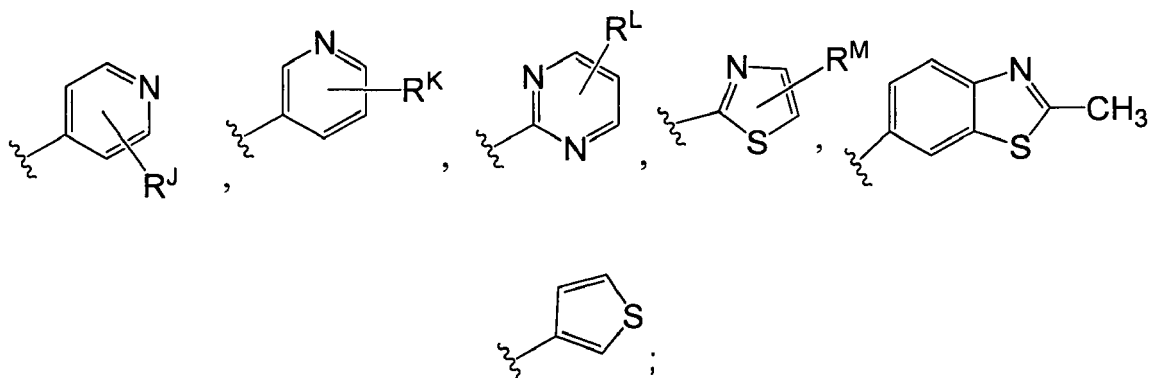
4. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R⁵, R⁶ y los átomos de carbono a los que los mismos están unidos entre sí forman un carbociclo sustituido o no sustituido, dicho carbociclo sustituido o no
 25 sustituido se selecciona de entre



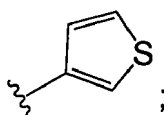
5. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Ar se selecciona de entre fenilo sustituido o no sustituido, piridinilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido y benzotiazolilo sustituido o no sustituido, en el que el grupo fenilo sustituido, piridinilo sustituido, tiazolilo sustituido o benzotiazolilo sustituido está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halo, ciano, tiofenilo, fenilo, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y N-ciclopropilcarbamoilo.
 30
 35

6. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Ar se selecciona de entre





y

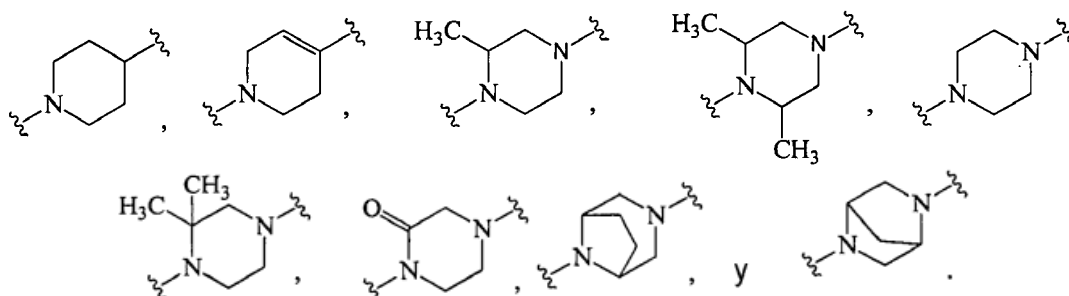


- 5 en el que, R^A y R^B se seleccionan de manera independiente de entre halógeno y metilo, R^C se selecciona de entre halógeno, metilo y metoxi, R^D se selecciona de entre halógeno, ciano, metilo, N-metilcarbamoilo, R^E se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, metilo, N-ciclopropilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo y 3-tiofenilo, R^F se selecciona de entre halógeno, metilo, N-metilcarbamoilo y trifluorometilo, R^G y R^H se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, metilo y N-metilcarbamoilo, R^J se selecciona de entre hidrógeno y metilo, R^K se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, metilo y fenilo, R^L se selecciona de entre hidrógeno y etilo, y R^M se selecciona de entre hidrógeno, metilo y N-metilcarbamoilo.

10

7. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anillo A se selecciona de entre

15



20

8. El compuesto de la fórmula (I), su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto se selecciona de entre:

25

2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 1);

2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 2);

2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 3);

2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-4a',5',6',7'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(8a'H)-ona (Compuesto 4);

2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 5);

2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 6);

2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 7);

2'-(3-(8-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 8);

2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 9);

2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 10);

2'-(3-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 11);

2'-(3-(3-(4-fluorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 12);

2'-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 13)

45

- 13);
 2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 14);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 15);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 16);
 2'-(3-(4-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-5',6'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,7'-quinazolin]-4'(8'H)-ona (Compuesto 17);
 2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 18);
 2'-(3-(4-fenilpiperidin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 19);
 2'-(3-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 20);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)butil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 21);
 2'-(3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 22);
 2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 23);
 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona (Compuesto 24);
 2-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-5a,6,6a,7-tetrahidro-3H-ciclopropa[g]quinazolin-4(5H)-ona (Compuesto 25);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 26);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 27);
 2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 28);
 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 29);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbutil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 30);
 (E)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-3-metilbut-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 31);
 2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 32);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2-oxopiperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 33);
 2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)propil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 34);
 2-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 35);
 2-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)propil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto 36);
 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 37);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 38);
 2'-(3-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 39);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 40);
 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 41);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 42);
 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-1',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 43);
 N-ciclopropil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 44);
 2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-3-oxopiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 45);
 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 46);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 47);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-

- 4'(5'H)-ona (Compuesto 48);
 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-6',7'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,8'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 49);
 2'-(3-(4-(4-bromofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 50);
 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-1',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 51);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 52);
 (S)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 53);
 (R)-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 54);
 (S)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 55);
 (R)-2'-(3-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 56);
 (R)-2'-(3-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 57);
 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 58);
 (R)-2'-(3-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 59);
 (R)-2'-(3-(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 60);
 (R)-2'-(3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 61);
 (R)-2'-(3-(4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 62);
 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 63);
 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 64);
 (R)-2'-(3-(4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 65);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 66);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 67);
 (R)-3-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 68);
 (R)-N,N-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 69);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 70);
 (S)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 71);
 (R)-N-metil-4-(1-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida (Compuesto 72);
 (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 73);
 (R)-2'-(3-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 74);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 75);
 (R)-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 76);
 (R)-2'-(3-(4-(p-tolil)piperidin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 77);
 (R)-2'-(3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 78);
 (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 79);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 80);
 (R)-2'-(3-(4-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-

- quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 81);
 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 82);
 5 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 83);
 (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 84);
 (R)-2'-(3-(4-(m-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 85);
 10 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 86);
 (R)-N-metil-3-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 87);
 (R)-2'-(3-(4-(2-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 88);
 15 (R)-2-fluoro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 89);
 (R)-2'-(3-(4-(o-tolil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 90);
 20 (R)-2'-(3-(4-(tiofen-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 91);
 (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 92);
 (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 93);
 25 (R)-2-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 94);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 95);
 30 (R)-2'-(3-(4-(4-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 96);
 (R)-N,3-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 97);
 (R)-N,2-dimetil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 98);
 35 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 99);
 (R)-2'-(3-(4-(2,3-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 100);
 40 (R)-2'-(3-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 101);
 (R)-2'-(3-(4-(4-metil-tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 102);
 (R)-5-cloro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 103);
 45 (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-5-carboxamida (Compuesto 104);
 (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)tiazol-4-carboxamida (Compuesto 105);
 50 (R)-2'-(3-(4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 106);
 (R)-2'-(3-(4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 107);
 (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 108);
 55 (R)-2'-(3-(4-(3,5-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 109);
 (R)-2'-(3-(4-(2,6-difluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 110);
 60 (R)-3-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzotrilo (Compuesto 111);
 (R)-5-fluoro-N-metil-6-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 112);
 (R)-2'-(3-(4-(S-metil-tiazol-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 113);
 65 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-

- quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 114);
 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-5-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 115);
 5 (R)-2'-(3-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 116);
 (R)-2'-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 117);
 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 118);
 10 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 119);
 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 120);
 15 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 121);
 (R)-2'-(3-(4-(2-clorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 122);
 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 123);
 20 (R)-2'-(3-(4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 124);
 (R)-2'-(3-(4-(4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 125);
 (R)-2'-(3-(4-(3-fluoro-5-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 126);
 25 (R)-2-fluoro-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzocitrilo (Compuesto 127);
 (R)-2'-(3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 128);
 30 (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 129);
 (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)isonicotinamida (Compuesto 130);
 (R)-N-metil-2-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)nicotinamida (Compuesto 131);
 35 (R)-2'-(3-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 132);
 (R)-2'-(3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 133);
 40 (R)-3-cloro-N-metil-4-(4-(3-(4'-oxo-4',5',7',8'-tetrahidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-2'-il)ciclopent-2-en-1-il)piperazin-1-il)benzamida (Compuesto 134);
 (R)-2'-(3-(4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 135);
 (R)-2'-(3-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 136);
 45 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 137);
 (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-2-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 138);
 50 (R)-2'-(3-(4-(2-cloro-6-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 139);
 (R)-2'-(3-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 140);
 (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 141);
 55 (R)-2'-(3-(4-(5-fluoropiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 142);
 (R)-2'-(3-(4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 143);
 60 (R)-2'-(3-(4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 144);
 (R)-2'-(3-(4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 145);
 (R)-2'-(3-(4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 146);
 65 (R)-2'-(3-(4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-

- quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 147);
 (R)-2'-(3-(4-(4-(tiofen-3-il)fenil)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 148);
 2'-((1S,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 149);
 2'-((1R,3S)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 150);
 2'-((1S,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 151);
 2'-((1R,3R)-3-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 152);
 2'-((1R,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 153);
 2'-((1S,3S)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 154);
 2'-((1S,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 155);
 2'-((1R,3R)-3-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)ciclopentil)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 156);
 (R)-2'-(3-(4-(6-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 157);
 (R)-2'-(3-(4-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazin-1-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 158); y
 2'-(3-(3-(4-clorofenil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)ciclopent-1-en-1-il)-7',8'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,6'-quinazolin]-4'(5'H)-ona (Compuesto 159).

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, su forma tautomérica, su estereoisómero o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente al menos un agente anticancerígeno conocido, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agente.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además al menos un compuesto seleccionado de busulfan, melfalan, cloramubicilo, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, bendamustina, cisplatino, mitomicina C, bleomicina, carboplatino, camptotecina, irinotecan, topotecan, doxorubicina, epirubicina, aclarubicina, mitoxantrona, eliptinio, etopósido, 5-azacitidina, gemcitabina, 5-fluorouracilo, metotrexato, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, fludarabina, nelarabina, ara-C, alanosina, pralatrexato, pemetrexed, hidroxiaurea, tioguanina, colchicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel, ixabepilona, cabazitaxel, docetaxel, campath, imatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, vorinostat, romidepsina, tamoxifeno, letrozol, fulvestrant, mitoguzona, octreotide, ácido retinoico, trióxido arsénico, ácido zoledrónico, bortezomib, talidomida o lenalidomida
12. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno sensible a la inhibición de la actividad de PARP en un mamífero que padece del mismo.
13. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
14. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de hígado, melanoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, mieloma múltiple, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma testicular, sarcoma de tejido blando, macroglobulinemia primaria, carcinoma de vejiga, leucemia granulocítica crónica, carcinoma cerebral primario, melanoma maligno, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, insulínoma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, melanoma maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, carcinoma de cabeza o cuello, sarcoma osteogénico, carcinoma pancreático, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma esofágico, hipercalcemia maligna, hiperplasia de cuello uterino, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, policitemia vera, trombocitosis esencial, carcinoma de corteza suprarrenal, cáncer de piel o carcinoma de próstata.
15. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la potenciación de la eficacia del régimen quimioterápico para un paciente que se somete a tratamiento quimioterápico.

16. El compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la sensibilización de un paciente que ha desarrollado o que es probable que desarrolle resistencia para agentes quimioterápicos.