

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 511**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/517** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2016 PCT/EP2016/001668**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17076484**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2016 E 16778207 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3371166**

54 Título: **Derivados de 1,4-dicarbonil-piperidilo**

30 Prioridad:

**02.11.2015 EP 15192489**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.07.2020**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
 Frankfurter Strasse 250  
 64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER y  
 DORSCH, DIETER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 773 511 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 1,4-dicarbonil-piperidilo

**Antecedentes de la invención**

5 La invención tenía el objeto de hallar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular los que puedan usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de 1,4-dicarbonil-piperidilo que inhiben la actividad de tanquirasas (TANK) y poli(ADP-ribosa) polimerasa PARP-1. Los compuestos de esta invención son por tanto útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos para reparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades utilizando composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta familia de enzimas en crecimiento consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se denomina poli(adenosín 5'-difosforibosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

20 TANK-1 parece requerirse para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada al huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación y el mantenimiento precisos de la bipolaridad del huso. Además, se ha mostrado que la actividad PARP de TANK-1 se requiere para la separación normal de los telómeros antes de la anafase. La interferencia con la actividad PARP de tanquirasas da como resultado una mitosis aberrante, que origina una detención transitoria del ciclo celular, probablemente debido a la activación de puntos de control del huso, seguido por muerte celular. Se espera por tanto que la inhibición de tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre células tumorales en proliferación (documento WO 2008/107478).

M. Rouleau *et al.* describen inhibidores de PARP en Nature Reviews, volumen 10, 293-301 en estudios clínicos de cáncer (tabla 2, página 298).

25 Según una revisión de Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril de 2007, 171-181) la mayoría de los estudios recientes demostraban que los inhibidores de PARP potencian la muerte de células cancerosas debido principalmente a que interfieren con la reparación del ADN a diversos niveles. Estudios más recientes han demostrado también que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, o bien inhibiendo la expresión de factores de crecimiento o bien inhibiendo respuestas proliferativas celulares inducidas por factores de crecimiento. Estos hallazgos podrían tener también implicaciones en el modo en el de los efectos anticancerígenos de inhibidores de PARP *in vivo*.

30 También un estudio de Tentori *et al.* (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP suprimen la migración inducida por factores de crecimiento placentarios o VEGF e impiden la formación de redes similares a túbulos en sistemas basados en células, y alteran la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por factores de crecimiento es deficiente en ratones deficientes en PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan evidencias de la selección como diana de PARP para la terapia antiangiogénesis, añadiendo implicaciones terapéuticas novedosas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer.

35 Se sabe bien que defectos en rutas de señalización conservadas desempeñan papeles clave en los orígenes y el comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A. Fearon, Cancer Cell, vol. 16, tema 5, 2009, 366-368). La ruta de Wnt es una diana para la terapia anticancerígena. Una característica clave de la ruta de Wnt es la proteólisis (degradación) regulada de  $\beta$ -catenina por el complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina. Proteínas como WTX, APC o axina están implicadas en el proceso de degradación. Una degradación apropiada de  $\beta$ -catenina es importante para evitar una activación inapropiada de la ruta de Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las tanquirasas inhiben la actividad de axina y por tanto inhiben la degradación de  $\beta$ -catenina.

40 En consecuencia, los inhibidores de tanquirasas aumentan la degradación de  $\beta$ -catenina. Un artículo en la revista *Nature* no solo ofrece nuevas perspectivas importantes sobre proteínas que regulan la señalización de Wnt, sino que también apoya adicionalmente el enfoque de antagonizar los niveles de  $\beta$ -catenina y la localización por medio de moléculas pequeñas (Huang *et al.*, 2009; Nature, vol. 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células cancerosas DLD-1. Encontraron que XAV939 bloqueaba la acumulación de  $\beta$ -catenina estimulada por Wnt aumentando los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. El trabajo posterior de los autores estableció que XAV939 regula los niveles de axina por medio de la inhibición de las tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), ambas de las cuales son miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (S.J. Hsiao *et al.*, Biochimie 90, 2008, 83-92).

Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas al tiempo que se toleran bien.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben las tanquirasas 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos y a procedimiento para el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por TANK.

5 Los compuestos de fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de TANK. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico para enfermedades en relación con la actividad de TANK no regulada o alterada.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, particularmente seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Son de interés modelos animales para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos.

15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anticuerpos anti-IgM induzcan una respuesta celular tal como expresión de un marcador de superficie, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Pueden llevarse a cabo pruebas *in vitro* usando células cultivadas de la sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresado se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

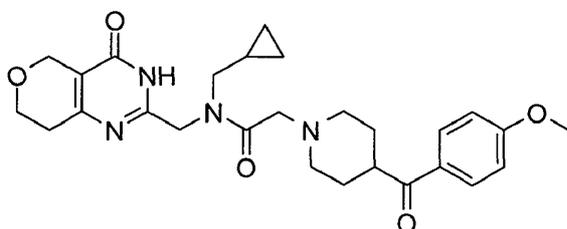
20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es normalmente suficiente de manera considerable para reducir la población celular no deseada en el tejido diana al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se ha producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y puede continuar hasta que esencialmente no se detectan más células no deseadas en el cuerpo.

#### Técnica anterior

E. Wahlberg *et al.*, Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

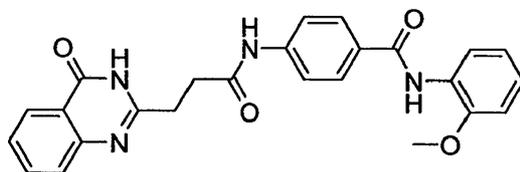
25 M. D. Shultz *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 2013 , 56 (16), 6495-6511.

En la misma publicación, se describe el siguiente derivado de benzoilpiperidina como inhibidor de tanquirasa:



$Cl_{50}$  (TNKS1) = 2 nM,  $Cl_{50}$  (TNKS2) = 0,6 nM; ensayo celular:  $CE_{50}$  = 35 nM.

30 H. Bregman *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341. La siguiente quinazolinona se describe como inhibidor de tanquirasa:

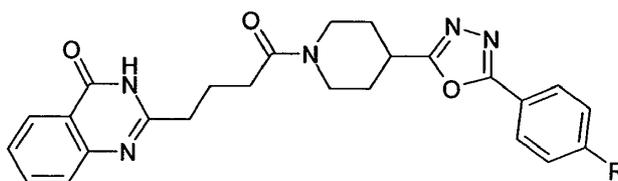


$Cl_{50}$ (TNKS1) = 7,4 nM,  $Cl_{50}$  (TNKS2) = 4,4 nM; ensayo celular:  $CE_{50}$  = 320 nM.

Los compuestos de la presente invención son significativamente más activos.

35 Se describen otros inhibidores de tanquirasas en los documentos WO 2013/012723, WO 2013/010092 y en el documento WO 2013/008217.

Recientemente, se publicó una patente (documento WO 2014/036022 A1) que reivindica quinazolinonas adicionales. A continuación se muestra un ejemplo (R = F)

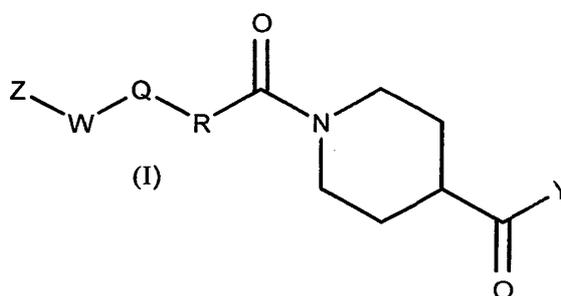


Para este compuesto, se notifican los siguientes datos:  $Cl_{50}$  (TNKS1) = 18,8 nM,  $Cl_{50}$  (TNKS2) = 2,59 nM; ensayo celular:  $CE_{50}$  = 247 nM en la solicitud de patente.

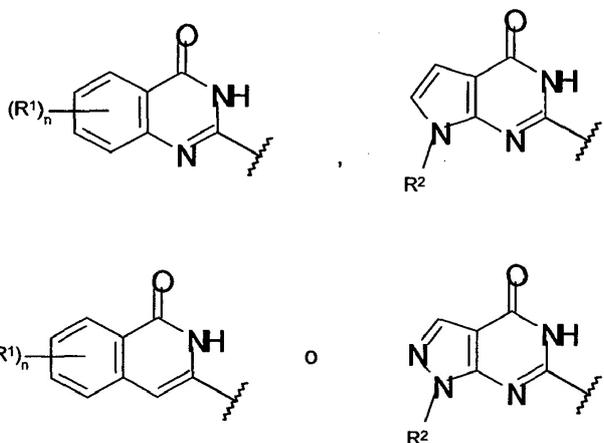
5 Se describen derivados de oxoquinazolinil-butanamida para el tratamiento de cáncer en el documento WO 2015/014442 A1. Zihao Hua *et al.*, J. Med. Chem., vol. 56, n.º 24, 10003-10015 y el documento WO 2015/169421 dan a conocer también inhibidores de tanquirasas.

**Sumario de la invención**

La invención se refiere a compuestos de fórmula I

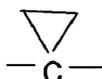


10 en la que  
Z indica



W indica  $CH_2$  o  $C(CH_3)_2$ ,

15 Q indica  $C(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)$ ,  $CH(CH_2CH_3)$ ,  $CH[CH(CH_3)_2]$ ,  $CH[CH_2CH(CH_3)_2]$ ,



u -O-,

R indica  $CH_2$ ,  $C(CH_3)_2$ , NH o  $N(CH_3)$ ,

Y indica Ar o Het,

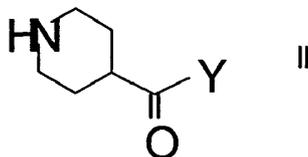
20  $R^1$  indica H, F o  $CH_3$ ,

$R^2$  indica H o  $CH_3$ ,

- Ar indica fenilo, que no está sustituido, o mono, di o trisustituido con Hal, CN, A, OR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>3</sup> y/o CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,
- Het indica pirazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o mono o disustituido con Hal, CN, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>
- 5 A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N u O y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/u OH,
- R<sup>3</sup> indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
- Hal indica F, Cl, Br o I,
- 10 m indica 0, 1 o 2,
- n indica 0, 1 o 2,
- y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.
- 15 La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- Además, también se describen derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.
- El término solvatos de los compuestos pretende significar aducciones de moléculas de disolvente inerte sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza atractiva mutua. Solvatos son, por ejemplo, mono o dihidratos o alcóxidos.
- 20 Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales.
- El término derivados farmacéuticamente aceptables pretende significar, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y también los denominados compuestos de profármaco (no según la invención).
- 25 Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizarse, oxidarse, o hacerse reaccionar de otra forma en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. En determinadas realizaciones, profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres alquílicos inferiores del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos del ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando métodos bien conocidos.
- 30 La expresión "cantidad eficaz" indica la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca en un tejido, sistema, animal o ser humano una respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o médico.
- 35 Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:
- tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.
- 40 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.
- La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.
- Estas son de manera particularmente preferible mezclas de compuestos estereoisoméricos.
- 45 "Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentra el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una disolución orgánica u acuosa.

La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sales de los mismos y a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

un compuesto de fórmula II



5

en la que Y tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III



10

en la que Z, W, Q y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de manera reactivamente funcional,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

15

Anteriormente y a continuación, los radicales Z, W, Q, R e Y tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se establezca explícitamente otra cosa.

20

A indica alquilo, este está no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A indica preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A indica de manera muy particularmente preferible alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A indica preferiblemente  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

25

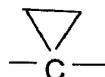
A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y por tanto pueden producirse en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

30

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de fórmula I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes subfórmulas la a le, que se ajustan a la fórmula I y en las que los radicales no designados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, pero en las que

en la	R <sup>1</sup>	indica H, F o CH <sub>3</sub> ;
en lb	R <sup>2</sup>	indica H o CH <sub>3</sub> ;
en lc	Ar	indica fenilo, que no está sustituido, o mono, di o trisustituido con Hal, CN, A, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , COOR <sup>3</sup> y/o CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ;
en ld	Het	indica pirazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o mono o disustituido con Hal, CN, A, OR <sup>3</sup> y/o N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ;
en le	W	indica CH <sub>2</sub> o C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ,
	Q	indica C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CH(CH <sub>3</sub> ), CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), CH[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ],



CH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] u -O-

R indica CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>),

Y indica Ar o Het,

R <sup>1</sup>	indica H, F o CH <sub>3</sub> ,
R <sup>2</sup>	indica H o CH <sub>3</sub> ,
Ar	indica fenilo, que no está sustituido, o mono, di o trisustituido con Hal, CN, A, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> , COOR <sup>3</sup> y/o CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> ,
Het	indica pirazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o mono o disustituido con Hal, CN, A, OR <sup>3</sup> , N(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub> y/o (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> CON(R <sup>3</sup> ) <sub>2</sub>
A	indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH <sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N u O y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/u OH,
R <sup>3</sup>	indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,
Hal	indica F, Cl, Br o I,
m	indica 0, 1 o 2,
n	indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

5 Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación, además, se preparan mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en los trabajos convencionales, tales como Houben-Weilo, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser preciso en condiciones de reacción que se conocen y son adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso en el presente documento de variantes conocidas *per se* que no se mencionan en el presente documento en mayor detalle.

10 Los compuestos de partida de fórmula II y III se conocen generalmente. Si son novedosos, sin embargo, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

15 En los compuestos de fórmula III, L indica preferiblemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxilo que tiene 1-6 átomos de C (preferiblemente metil-sulfoniloxilo o trifluorometilsulfoniloxilo) o arilsulfoniloxilo que tiene 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxilo).

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina.

20 La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, puede ser también favorable.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30°C y 140°C, normalmente entre -10°C y 90°C, en particular entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C.

25 Ejemplos de disolventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol, dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

Se da preferencia particular a acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y/o DMF.

#### Sales farmacéuticas y otras formas

35 Dichos compuestos según la invención pueden usarse en su forma final distinta de sal. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, puede formarse una de sus sales

adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente.

5 Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metil-glutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I se incluyen asimismo. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. En consecuencia, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacturato (a partir de ácido mucico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmotato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.

Además, las sales de bases de los compuestos según la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia al amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y potasio y las sales de metales alcalinotérreos de calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambiador iónico básico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Pueden prepararse compuestos tanto solubles en agua como en aceite según la invención usando tales sales.

Las sales farmacéuticas anteriormente mencionadas que se prefieren incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales se corresponden por lo demás con las respectivas formas de base libre de las mismas.

Tal como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en cierto sentido de las formas de sal correspondientes de las mismas

con respecto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sal múltiple típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente sentido pretende significar un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada que no tenía anteriormente e incluso puede tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

### 15 Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que habitualmente aparece de manera natural. Los ejemplos de isótopos que están disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que forme parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de fórmula I puede usarse de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución tisular de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), se prefieren particularmente debido a su preparación sencilla y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de fórmula I puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También puede incorporarse deuterio ( $^2\text{H}$ ) en un compuesto de fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto cinético primario del isótopo. El efecto cinético primario del isótopo es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está provocado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado da como resultado habitualmente una disminución de la energía del estado fundamental para un enlace químico y, por tanto, provoca una reducción en la velocidad en la rotura del enlace limitante de la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de silla de montar a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden verse alteradas sustancialmente. Como explicación: si está unido deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$ . Si esta diferencia de velocidad se aplica satisfactoriamente a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras conserva las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsomales hepáticos *in vitro* disponibles actualmente proporcionan información valiosa sobre el transcurso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. De ese modo, se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ( $t_{1/2}$ ), concentración al máximo efecto terapéutico ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en cuando a aclaramiento, dosis y costos de materiales reducidos.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples posibles sitios de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o la totalidad de estos átomos de hidrógeno se

han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten una determinación favorable y precisa del grado en que la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo ha mejorado. De esta manera, se determina que la semivida del compuesto original puede prolongarse en hasta un 100% como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

5 El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (CH), puede suponerse razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33 (10) 2927-2937, 1994 y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16 (4), 683-688, 1993.

15 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera particularmente preferible de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo del estado tratado, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un procedimiento que generalmente se conoce en la técnica farmacéutica.

30 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por medio de cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (incluyendo bucales o sublinguales), rectales, nasales, tópicos (incluyendo bucales, sublinguales o transdérmicos), vaginales o parenterales (incluyendo subcutáneos, intramusculares, intravenosos o intradérmicos). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el(los) excipiente(s) o adyuvante(s).

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades diferenciadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

40 Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente del principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un aroma, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes asimismo.

45 Se producen cápsulas preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y rellenando con la misma vainas de gelatina conformadas. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, tales como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un disgregante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento tras haberse tomado la cápsula.

50 Además, si se desea o es necesario, asimismo pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tal como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin restringirse a los mismos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerante de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o

un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo puede hacerse pasar a través de una máquina de preparación de comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se pegue a los moldes de colada de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensarse directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, disolución, jarabes y elixires, en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Pueden añadirse asimismo solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, tales como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, tal como, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros, cera y similares.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Pueden formarse liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles tales como portadores de medicamentos dirigidos. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno), polilisina, sustituido con radicales palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-épsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para un contacto estrecho y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede liberarse del emplasto por iontoforesis.

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para dar una pomada, el principio activo puede emplearse o bien con una base de crema parafínica o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica al ojo incluyen gotas oculares, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante inhalación rápida por medio de los conductos nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como aerosol nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora abarcan soluciones de principios activos en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de una sola dosis o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que solo es necesario la adición del líquido portador estéril, por ejemplo, agua para fines de inyección, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección preparadas según la receta a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

15 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para administración oral pueden comprender sabores.

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de varios factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, el estado preciso que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y, en última instancia, lo determina el médico o veterinario encargado. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de desde 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y de manera particularmente típica en el intervalo de desde 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real al día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está habitualmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis al día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otros estados mencionados anteriormente.

25 Puede lograrse un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de la dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos según la invención.

30 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

35 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones,

y

(b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

40 El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto, por ejemplo, puede comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones,

y una cantidad eficaz de un principio activo del medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

45 “Tratar”, tal como se usa en el presente documento, significa un alivio, total o parcial, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

50 El término “cantidad eficaz” en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, total o parcialmente, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad dada a conocer en el presente documento, tal como estados inflamatorios, estados inmunológicos, cáncer o estados metabólicos.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en

comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar en un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosificaciones unitarias para tanto administración oral como parenteral.

5 USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para seres humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

10 La presente invención abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

15 También se abarca el uso de los compuestos de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tanquirasa o un estado inducido por tanquirasa en un mamífero, en el que en este método se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención a un mamífero enfermo que necesita tal tratamiento. La cantidad terapéutica varía según la enfermedad específica y puede determinarla el experto  
20 en la técnica sin excesivo esfuerzo.

La expresión "enfermedades o estados inducidos por tanquirasas" se refiere estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de tanquirasas incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

25 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones,

para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la inhibición de tanquirasa desempeña un papel.

30 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para e uso para la inhibición de tanquirasa.

35 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el uso para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

40 Los cánceres representativos para cuyo tratamiento o prevención son útiles los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, cáncer de la cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductivos, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.

Las enfermedades cardiovasculares representativas para cuyo tratamiento o prevención los compuestos de fórmula I son útiles incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

45 La presente invención se refiere a los compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno o enfermedad proliferativa, autoinmunitaria, antiinflamatoria o infecciosa que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a los compuestos para su uso en un método en el que la enfermedad es un cáncer.

50 De manera particularmente preferible, la presente invención se refiere a los compuestos para su uso en un método en el que la enfermedad es un cáncer, en el que la administración es simultánea, secuencial o en alternancia con la administración de al menos otro agente farmacológico activo. Los compuestos dados a conocer de fórmula I pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, incluyendo agentes anticancerígenos. Tal

como se usa en el presente documento, el término “agente anticancerígeno” se refiere a cualquier agente que se administra a un paciente con cáncer para los fines de tratar el cáncer.

5 El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente puede aplicarse como monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I dados a conocer en el presente documento, cirugía o radioterapia o terapia medicinal convencional. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

10 Tales como altretamina, bendamustina, busulfano, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfano, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, mecloretamina, carbocina; apazicuaona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobromano, trofosfamida, uramustina, TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;

Compuestos de platino

Tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, miriplatino hidratado, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino; lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

15 Agentes alterantes del ADN

Tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostalicina, pixantrona, laromustina<sup>1,3</sup>;

Inhibidores de topoisomerasa

20 Tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecano, acetato de eliptinio, voreloxina;

Modificadores de microtúbulos

Tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

25 Tales como asparaginasa<sup>3</sup>, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur<sup>2,3</sup>, trimetrexato;

Antibióticos anticancerígenos

30 Tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/antagonistas

35 Tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona flouximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitiostanol, orteronel, enzalutamida<sup>1,3</sup>;

Inhibidores de aromatasas

Tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Inhibidores de cinasa de molécula pequeña

40 Tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasetrib, alaninato de brivanib, cediranib, apatinib<sup>4</sup>, S-malato de cabozantinib<sup>1,3</sup>, ibrutinib<sup>1,3</sup>, icotinib<sup>4</sup>, buparlisib<sup>2</sup>, ciptatinib<sup>4</sup>, cobimetinib<sup>1,3</sup>, idelalisib<sup>1,3</sup>, fedratinib<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;

45

Fotosensibilizadores

Tales como metoxsaleno<sup>3</sup>; porfímero sódico, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

5 Tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotina, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab<sup>2,3</sup>; catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab<sup>1,2,3</sup>, onartuzumab<sup>1,3</sup>, racotumomab<sup>1</sup>, tabalumab<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, nivolumab<sup>1,3</sup>;

Citocinas

Tales como aldesleucina, interferón alfa<sup>2</sup>, interferón alfa2a<sup>3</sup>, interferón alfa2b<sup>2,3</sup>; celmoleucina, tasonermina, teceleucina, oprelvekina<sup>1,3</sup>, interferón beta-1a recombinante<sup>4</sup>;

10 Conjugados de fármacos

Tales como denileucina diftotox, ibritumomab tiuxetano, iobenguano 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicina, aflibercept; cintredequina besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecneio (99mTc) arcitumomab<sup>1,3</sup>, vintafolida<sup>1,3</sup>;

Vacunas

15 Tales como sipuleucel3; vitespen<sup>3</sup>, emepepimut-S<sup>3</sup>, oncoVAX<sup>4</sup>, rindopepimut<sup>3</sup>, troVax<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

Misceláneos

20 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimús, ácido ibandrónico, imiquimod, lenalidomida, lentinano, metirosina, mifamurtida, ácido pamidrónico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel3, sizofirano, tamibaroteno, temsirolimús, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, vorinostat; celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxilo, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimús, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina<sup>4</sup>, picibanilo<sup>4</sup>, reolisina<sup>4</sup>, clorhidrato de retaspimicina<sup>1,3</sup>, trebananib<sup>2,3</sup>, virulizina<sup>4</sup>, carfilzomib<sup>1,3</sup>, endostatina<sup>4</sup>, immucothel<sup>4</sup>, belinostat<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>;

<sup>1</sup>DCI prop. (denominación común internacional propuesta)

25 <sup>2</sup>DCI rec. (denominación común internacional recomendada)

<sup>3</sup>USAN (nombre adoptado en los Estado Unidos)

<sup>4</sup>sin DCI.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:

30 ac. (acuoso), h (hora), g (gramo), l (litro), mg (miligramo), MHz (megahercio), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq. (equivalente), ml (mililitro), l (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), CD<sub>3</sub>OD (metanol deuterado), CH<sub>3</sub>CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropilcarbodiimida), DIEA (diisopropiletil-amina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electrospray), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (dietil éter), EtOH (etanol), HATU (hexafluorofosfato de dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metileno)-dimetil-amonio), HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), CL (cromatografía de líquidos), MeOH (metanol), MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio), EM (espectrometría de masas), MTBE (metil terc-butil éter), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), NaBH<sub>4</sub> (borohidruro de sodio), NMM (N-metilmorfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Tr (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (trietilamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), CCF (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos *in vitro*

Abreviaturas:

45 GST = glutatión-S-transferasa

FRET= transferencia de energía por resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia homogénea de resolución temporal)

HEPES = tampón ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazintanosulfónico

DTT = ditioneitol

BSA = albúmina sérica bovina

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

- 5 Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alta calidad para el que se han optimizado las condiciones de acoplamiento para producir un conjugado con rendimiento potenciado para algunos ensayos, particularmente los que requieren alta sensibilidad.

Medición de la inhibición celular de tanquirasa

- 10 Puesto que se ha descrito que las tanquirasas modulan el nivel celular de axina 2 (Huang *et al.*, 2009; Nature), se usa el aumento del nivel de axina 2 como lectura para la determinación de la inhibición celular de tanquirasas en un ensayo basado en Luminex.

- 15 Se siembran en placa células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 en placas de 96 pocillos con  $1,5 \times 10^4$  células por pocillo. El día siguiente, se tratan las células con una dilución en serie de compuesto de prueba en siete etapas por triplicado con una concentración de DMSO final del 0,3%. Tras 24 horas, se lisan las células en tampón de lisis (Tris/HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%) y se clarifican los lisados mediante centrifugación a través de una placa filtrante de 96 pocillos (0,65  $\mu$ m). Se aísla la proteína axina 2 de los lisados celulares mediante incubación con un anticuerpo monoclonal anti-axina 2 (R&D Systems n.º MAB6078) que se une a carboxiperlas fluorescentes. Entonces, la axina 2 unida se detecta específicamente con un anticuerpo policlonal anti-axina 2 (Cell Signaling n.º 2151) y un anticuerpo secundario fluorescente con PE apropiado. La cantidad de proteína axina 2 aislada se determina en una máquina Luminex<sup>200</sup> (Luminex Corporation) según las instrucciones del fabricante contando 100 acontecimientos por pocillo. La inhibición de tanquirasa por compuestos de prueba da como resultado niveles superiores de axina 2 que se correlacionan directamente con un aumento de la fluorescencia detectable. Como controles, se tratan células con disolvente solo (control neutro) y con un inhibidor de referencia de tanquirasa IWR-2 (3E-06 M) al que se hace referencia como control para el aumento máximo de axina 2. Para el análisis, los datos obtenidos se normalizan contra el control de disolvente sin tratar y se ajustan para la determinación de los valores de CE<sub>50</sub> usando el software Assay Explorer (Accelrys).
- 20
- 25

Descripción del ensayo de PARP1

Pruebas de la actividad bioquímica de PARP-1: Ensayo de autoparsilación

- 30 El ensayo de autoparsilación se ejecuta en dos etapas: la reacción enzimática en la que Parp-1 etiquetada con His transfiere ADP-ribosa/ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD/NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección en la que se analiza una FRET de resolución temporal entre anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta de His de la enzima y estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de parsilación de biotina. La actividad de autoparsilación puede detectarse directamente por medio del aumento en la señal de HTRF.

- 35 El ensayo de autoparsilación se realiza como un formato de ensayo HTRF® (Cisbio, Codolet, Francia) de 384 pocillos en placas de microtitulación de 384 pocillos nb de bajo volumen de Greiner. Se incuban Parp-1 etiquetada con His de 35 nM (humana, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como cosustrato en un volumen total de 6  $\mu$ l (Tris/HCl 100 mM, cloruro de Mg 4 mM, IGEPAL® CA630 al 0,01%, DTT 1 mM, DMSO al 0,5%, pH 8, ADN activado 13 ng/ $\mu$ l (BPS Bioscience, San Diego, EE.UU.)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 150 min a 23°C. Se detiene la reacción mediante la adición de 4  $\mu$ l de la disolución de parada/detección (SA-Xlent® 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), anti-His-K® 2,5 nM (anticuerpo anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, pH 7,0). Tras 1 h de incubación a temperatura ambiente, se mide la HTRF con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a una longitud de onda de excitación de 340 nm (modo de láser) y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se determina la razón de las señales de emisión. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico usado es olaparib (LClabs, Woburn, EE.UU.) en una concentración final de 1  $\mu$ M. Los valores inhibidores (CI<sub>50</sub>) se determinan usando o bien el programa Symyx Assay Explorer® o bien Condosseo® de GeneData.
- 40
- 45

Descripción del ensayo ELISA de TNKS1 y TNKS2

Pruebas de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: ELISA de actividad (ensayo de autoparsilación)

- 50 Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2, se realiza un ELISA de actividad: En la primera etapa, se captura TNKS etiquetada con GST en una placa recubierta con glutatión. Entonces se realiza el ensayo de actividad con NAD biotinilada en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática, TNKS etiquetada con GST transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD biotinilada como cosustrato. Para la detección, se añade conjugado de estreptavidina-HRP que se une a la TNKS biotinilada y de ese modo se captura en las placas. La

cantidad de TNKS autopasilada resp. biotinilada se detecta con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilada y por tanto con la actividad de TNKS.

5 El ELISA de actividad se realiza en placas de microtitulación recubiertas con glutatión de 384 pocillos (placa recubierta con glutatión de captura Express, Biotac, Heidelberg, Alemania). Las placas se equilibran previamente con PBS. Entonces se incuban las placas con 50 µl de Tnks-1 etiquetada con GST 20 ng/pocillo (1023-1327 aa, preparada internamente), respectivamente Tnks-2 etiquetada con GST (873-1166 aa, preparada internamente) en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 2 mM, pH 7,7) durante la noche a 4°C. Las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. Los pocillos se bloquean mediante incubación a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de tampón de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,5%). Después de eso, las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. La reacción enzimática se realiza en 50 µl de disolución de reacción (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5%, pH 7,7) con 10 µM de bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 1 hora a 30°C. La reacción se detiene lavando 3 veces con PBS-Tween-20. Para la detección, se añaden 50 µl de estreptavidina 20 ng/µl, conjugado de HRP (MoBiTec, Göttingen, Alemania) en PBS/Tween-20 al 0,05%/BSA al 0,01% y se incuban las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras lavar tres veces con PBS-Tween-20, se añaden 50 µl de disolución de sustrato de sensibilidad SuperSignal ELISA Femto Maximum (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Tras un minuto de incubación a temperatura ambiente, se miden las señales de luminiscencia con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) a 700 nm. El valor completo usado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Los valores inhibidores (CI50) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

25 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "tratamiento final convencional" significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de Rf sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Método de prueba de estabilidad microsomal (aclaramiento intrínseco)

30 Se usa un ensayo de estabilidad microsomal para medir el aclaramiento *in vitro* (Clint). El ensayo implica medir la velocidad de desaparición de un compuesto debió a su disposición intrínseca a metabolizarse (significando "intrínseca" que la desaparición no se ve afectada por otras propiedades como permeabilidad, unión, etc. que desempeñan un papel cuando se cuantifica el aclaramiento *in vivo*). La estabilidad microsomal (aclaramiento intrínseco, Clint) y por tanto la estabilidad metabólica viene dada generalmente como µl/min/mg de proteína. Puede visualizarse como el volumen de disolución que 1 mg de microsomas es capaz de aclarar del compuesto en un minuto.

### 35 Instrumentación

Se usó una estación de trabajo Tecan Genesis (RSP 150/8) para realizar las incubaciones microsomales. Se llevó a cabo el análisis usando un sistema de UPLC Waters ACQUITY acoplado a un espectrómetro de masas ABSciex API3000. El análisis de datos se realizó usando Assay Explorer (Symyx).

### Condiciones de UPLC

40 Columna: Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm (Waters)

Fase móviles: A = ácido fórmico al 0,1% en agua; B = acetonitrilo

Tiempo de gradiente	% de A	% de B
inicial	90	10
0,47	5	95
0,65	5	95
0,66	90	10

Velocidad de flujo: 0,750 ml/min; detección: ESI, MRM; inyección: 10 µl; temperatura de columna: 50°C

### Productos químicos

- Tampón fosfato de potasio: tampón fosfato de potasio 0,05 M pH 7,4 que contiene MgCl<sub>2</sub> 1 mM
  - NADPH (nicotinamida adenina dinucleotido fosfato): 22,5 mg de NADPH-Na<sub>4</sub> en 1,8 ml de tampón fosfato de potasio
- 45

## ES 2 773 511 T3

- Acetonitrilo: acetonitrilo al 50% en vol. (1 volumen de acetonitrilo, 1 volumen de agua)
- DMSO: DMSO a 20% en vol. en agua
- Disolución madre de microsomas hepáticos de ratón o ser humano 20 mg/ml (proteína)/ml en tampón fosfato

Disolución madre de compuesto 10 mM en DMSO al 100%

- 5 Se registró <sup>1</sup>H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400, AVII-400 o en uno de 500 MHz, usando la señal residual de disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se notifican en ppm en relación con la señal de disolvente residual ( $\delta = 2,49$  ppm para <sup>1</sup>H-RMN en DMSO-d<sub>6</sub>). Los datos de <sup>1</sup>H-RMN se notifican tal como sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia tal como sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), a (ancho).
- 10 Condiciones de HPLC/EM (A):  
 Gradiente: A:B = de 96:4 a 0:100 en 3,4 min; velocidad de flujo: 2,40 ml/min  
 A: agua + ácido fórmico (0,05%); B: acetonitrilo + ácido fórmico (0,04%)  
 Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm<sup>2</sup>  
 Longitud de onda: 220 nm
- 15 Condiciones de HPLC/EM (B):  
 Gradiente: 0 min: el 5% de B, 8 min: el 100% de B, 8,1 min: el 100% de B, 8,5 min: el 5% de B, 10 min el 5% de B  
 Velocidad de flujo: 2,0 ml/min  
 A: agua + TFA (al 0,1% en vol.); B: acetonitrilo + TFA (al 0,1% en vol.)  
 Columna: XBridge C8, 3,5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm
- 20 Longitud de onda: 220 nm  
 Condiciones de HPLC/EM (C):  
 Gradiente: 0 min: el 10% de B, 2,5 min: el 95% de B, 4,5 min: el 95% de B, 4,6 min: el 10% de B, 6 min el 10% de B  
 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min  
 A: Agua + TFA (al 0,1% en vol.); B: acetonitrilo + TFA (al 0,1% en vol.)
- 25 Columna: Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5  $\mu$ m  
 Longitud de onda: 220 nm

### Datos farmacológicos

Tabla 1. Inhibición de tanquirasas de compuestos representativos de fórmula I

N.º de compuesto	CE <sub>50</sub> [M], ensayo celular de TNKS	N.º de compuesto	CE <sub>50</sub> [M], ensayo celular de TNKS
"C1"	4,50E-09	"C32"	1,10E-07
"C2"	4,70 E-09	"C33"	1,50E-07
"C3"	3,00 E-08	"C34"	9,90E-09
"C4"	4,70 E-09	"C35"	5,50E-06
"C5"	3,90 E-08	"C36"	3,40E-09
"C6"	1,70 E-10	"C37"	4,80E-07
"C7"	1,10 E-09	"C38"	9,90E-10
"C8"	9,20 E-09	"C39"	1,30E-07
"C9"	1,40 E-07	"C40"	2,90E-09
"C10"	9,00 E-08	"C41 "	1,10E-08

"C11"	5,00 E-09	"C42"	2,50E-08
"C12"	2,30 E-08	"C43"	4,70E-10
"C13"	2,30 E-06	"C44"	5,30E-06
"C14"	2,70 E-07	"C45"	8,90E-08
"C15"	6,20 E-08	"C46"	1,00E-05
"C16"	4,10 E-09	"C47"	3,00E-09
"C17"	6,90 E-09	"C48"	1,30E-07
"C18"	2,80 E-09	"C49"	1,30E-09
"C19"	9,30 E-09	"C50"	6,80E-10
"C20"	1,90 E-08	"C51"	1,20E-08
"C21"	1,60 E-08	"C52"	8,00E-08
"C22"	7,90 E-09	"C53"	8,70E-07
"C23"	2,60 E-08		
"C24"	1,00 E-07		
"C25"	6,40 E-08		
"C26"	2,30 E-08		
"C27"	2,40 E-07		
"C28"	1,00 E-07		
"C29"	9,60 E-09		
"C30"	1,60 E-09		
"C31"	2,30 E-08		

Los compuestos mostrados en la tabla 1 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

Tabla 2. Inhibición de tanquirasas de compuestos representativos de fórmula I

N.º de compuesto	Cl <sub>50</sub> [M], PARP	Cl <sub>50</sub> [M], ELISA de TNKS1	Cl <sub>50</sub> [M], ELISA de TNKS2
"C1"	1,20 E-05	5,70 E-10	3,70 E-10
"C2"	1,70 E-06	3,20 E-10	1,90 E-10
"C3"	1,60 E-05	1,70 E-09	1,90 E-09
"C4"	1,90 E-06	8,40 E-10	4,50 E-10
"C5"	3,20 E-06	1,20 E-08	4,40 E-09
"C6"	3,00 E-08	3,10 E-10	2,00 E-10
"C7"	4,30 E-08	6,60 E-10	5,90 E-10
"C8"	2,10 E-05	5,00 E-10	5,30 E-10
"C9"	>3,00E-5	1,40 E-08	7,90 E-09
"C10"	2,60 E-05	1,50 E-08	7,90 E-09
"C11"	1,40 E-05	5,20 E-10	4,00 E-10
"C12"	7,10 E-06	2,20 E-09	1,00 E-09
"C13"	1,10 E-05	6,10 E-07	4,20 E-07
"C14"	1,30 E-05	6,30 E-08	4,40 E-08
"C15"	4,20 E-06	9,20 E-09	5,00 E-09
"C16"	9,00 E-06	6,10 E-10	4,10 E-10
"C17"	>3,00E-5	4,70 E-10	3,30 E-10
"C18"	>3,00E-5	5,80 E-10	3,6 E-10

## ES 2 773 511 T3

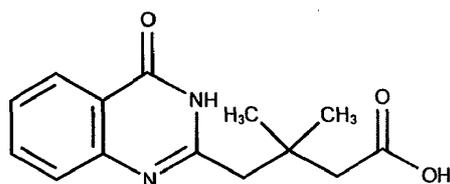
"C19"	7,80 E-06	1,30 E-09	5,80 E-10
"C20"	>3,00E-5	9,20 E-10	7,30 E-10
"C21"	>3,00E-5	3,60 E-09	2,10 E-09
"C22"	>3,00E-5	2,20 E-09	1,8 E-09
"C23"	9,00 E-07	6,30 E-09	2,10 E-09
"C24"	3,80 E-06	2,70 E-08	1,20 E-08
"C25"	1,60 E-06	3,60 E-08	1,20 E-08
"C26"	9,50 E-07	7,70 E-09	3,00 E-09
"C27"	3,30 E-06	2,90 E-08	1,30 E-08
"C28"	4,40 E-07	3,40 E-08	1,20 E-08
"C29"	8,10 E-07	1,80 E-09	8,40 E-10
"C30"	2,00 E-06	6,20 E-10	5,70 E-10
"C31"	5,30 E-06	3,00 E-09	2,20 E-09
"C32"		6,80E-10	5,60E-10
"C33"	1,70E-05	5,10E-10	4,50E-10
"C34"		4,80E-10	5,00E-10
"C35"	2,90E-05	4,20E-09	3,30E-09
"C36"	7,20E-06	7,90E-10	2,10E-09
"C37"	1,50E-06	9,50E-10	2,00E-09
"C38"		5,80E-10	3,20E-10
"C39"		4,30E-10	6,10E-10
"C40"	3,20E-06	1,50E-09	4,70E-09
"C41"	3,50E-06	5,90E-10	8,80E-10
"C42"	1,10E-06	4,50E-10	1,00E-09
"C43"	7,90E-07	2,30E-10	6,30E-10
"C44"	3,10E-07	7,90E-09	8,80E-09
"C45"	3,90E-07	4,50E-10	5,50E-10
"C46"		8,20E-09	2,80E-09
"C47"	1,70E-07	3,50E-10	2,20E-10
"C48"		1,40E-08	5,30E-09
"C49"	3,40E-06	3,00E-10	2,10E-10
"C50"	2,70E-06	4,40E-10	2,40E-10
"C51"	1,00E-06	1,00E-09	7,20E-10
"C52"	1,00E-06	3,30E-10	2,50E-10
"C53"	9,20E-06	1,10E-09	6,90E-10

Explicación: 3,00 E-06 significa  $3,00 \times 10^{-6}$

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos según la invención.

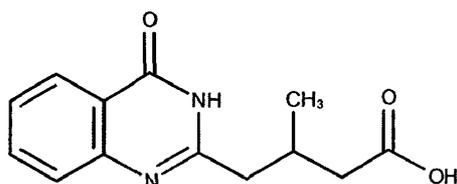
### Síntesis de productos intermedios

A1: Ácido 3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



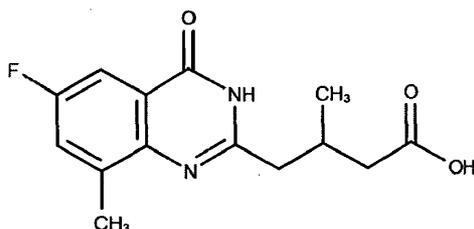
5 Se suspendieron 2-aminobenzamida (4,79 g; 35,173 mmol) y anhídrido 3,3-dimetilglutárico (5,00 g; 35,173 mmol) en tolueno (80,0 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se evaporó la mezcla, se disolvió el residuo en disolución de hidróxido de sodio 2 N (50,0 ml) y se agitó a 90°C durante 3 h. Se neutralizó la mezcla con disolución de HCl 2 N (50 ml). Se filtró el sólido precipitado mediante succión, se lavó con agua destilada y se secó a vacío. Rendimiento: 7,63 g de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,53 min; (M+H) 261,1.

A2: Ácido 3-metil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



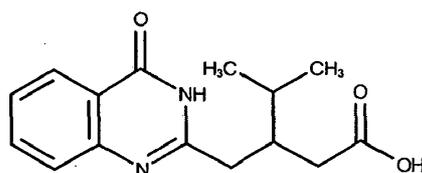
10 Se preparó el ácido A2 tal como se describió para el ácido A1. Rendimiento: 609 mg (85%) sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,37 min; (M+H) 247,1.

A3: Ácido 4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butírico



Se preparó el ácido A3 tal como se describió para el ácido A1. Rendimiento: 633 mg (55%) sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,81 min; (M+H) 279,1.

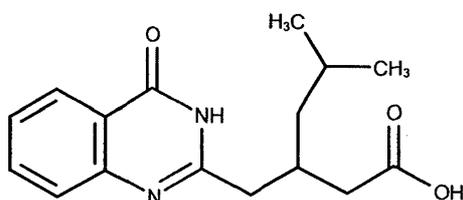
15 A4: Ácido 4-metil-3-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-pentanoico



20 A4.1: Se disolvió ácido 4-isopropil-dihidro-piran-2,6-diona-3-isopropil-pentanodioico (12,36 g; 67,408 mmol) en anhídrido acético (38,23 ml; 404,446 mmol) y se agitó a 130°C durante la noche. Se enfrió gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó a vacío el anhídrido acético en exceso y se purificó el residuo mediante destilación. Rendimiento: 4,30 g (41%) de líquido amarillo claro; p.e.: 105-108°C (0,5 mbar).

A4.2: Ácido 4-metil-3-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-pentanoico. Preparación tal como se describió para el ácido A.1 usando A4.1. Rendimiento: 851 mg (89%) de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,61 min; (M+H) 275,1.

A5: Ácido 5-metil-3-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-hexanoico

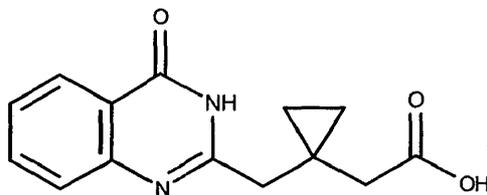


25 A5.1: 4-Isobutil-dihidro-piran-2,6-diona

Preparación y purificación tal como se describió para A4.1. Rendimiento: 8,10 g (61%) de líquido amarillo claro; p.e.: 120°C (0,8 mbar).

A5.2: Ácido 5-metil-3-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-hexanoico. Preparación tal como se describió para el ácido A1 usando A5.1. Rendimiento: 1,85 g (89%) de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,61 min; (M+H) 275,1.

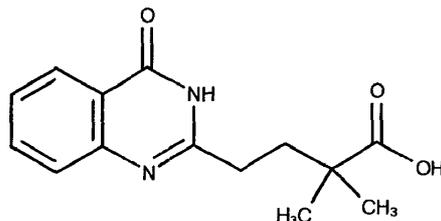
5 A6: Ácido [1-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-ciclopropil]-acético



10 A6.1: Se disolvió ácido 6-oxa-espiro[2.5]octano-5,7-diona-(1-carboximetil-ciclopropil)-acético (496,0 mg; 3,073 mmol) en anhídrido acético (12,0 ml; 126,949 mmol) y se agitó a 130°C durante la noche. Se enfrió gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío el anhídrido acético en exceso. Se coevaporó el residuo beis claro dos veces con tolueno, finalmente se secó a vacío (400 mg (93%) de sólido beis) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A6.2: Ácido [1-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetil)-ciclopropil]-acético. Preparación tal como se describió para el ácido A1 usando A6.1. Rendimiento: 303 mg (82%) de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,46 min; (M+H) 259,1.

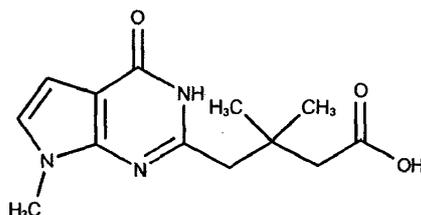
A7: Ácido 2,2-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



15

Preparación tal como se describió para el ácido A1 usando 3,3-dimetiltetrahidropiran-2,6-diona. Rendimiento: 1,23 g (61%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,55 min; (M+H) 261,1.

A8: Ácido 3,3-dimetil-4-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-butírico



20

A8.1: 2-Amino-1-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

25

A una disolución agitada de malononitrilo (14,85 g; 224,79 mmol) en diclorometano (300,0 ml) se le añadió (2,2-dimetoxi-etil)-metil-amina (24,6 ml; 224,79 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiental. Se añadió ácido tolueno-4-sulfónico (77,42 g; 449,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiental. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se basificó el residuo con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo en éter de petróleo (35%-40%)). Rendimiento: 5,00 g (18%) de sólido marrón pálido; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,17 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

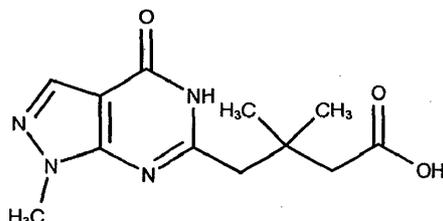
30

A8.2: Ácido 4-(3-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-ilcarbamoyl)-3,3-dimetil-butírico. A una disolución agitada de 2-amino-1-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (265,0 mg; 2,187 mmol) en tolueno seco (3,00 ml) se le añadió 4,4-dimetil-dihidro-piran-2,6-diona (466,4 mg; 3,281 mmol) y se calentó la mezcla hasta 135°C durante 15 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se usó el residuo en bruto (174,0 mg de goma marrón) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A8.3: Ácido 3,3-dimetil-4-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-butírico

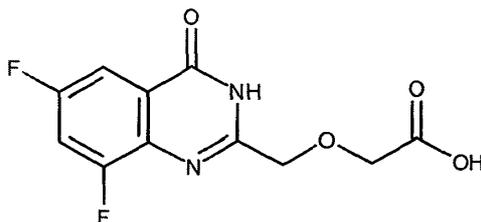
5 A una disolución agitada de A8.2 en hidróxido de potasio acuoso al 10% (3,0 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno (disolución al 30%; 6,0 ml) a 0°C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Entonces se calentó la mezcla hasta 75°C durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se acidificó (pH 4) usando ácido acético y se extrajo con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se concentraron a presión reducida. Rendimiento: 172 mg (99%) de aceite incoloro; CL/EM (B), Tr: 1,91 min; (M+H) 264,2.

A9: Ácido 3,3-dimetil-4-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-butírico



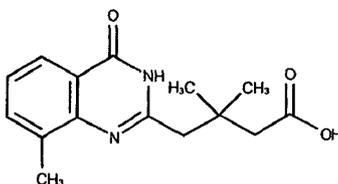
10 Se calentaron amida del ácido 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,49 g; 10,618 mmol) y 4,4-dimetil-dihidro-piran-2,6-diona (2,26 g; 15,898 mmol) hasta 170°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (56,00 ml) y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se acidificó con ácido acético y se extrajo con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se concentraron. Se trituró el residuo con éter de petróleo y acetato de etilo (1/1), se filtró el sólido resultante y se secó. Rendimiento: 0,80 g (28%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 1,84 min; (M+H) 265,0. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,00 (s.a., 1H), 12,12 (s.a., 1H), 7,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,04 (s, 6H).

15 A10: Ácido (6,8-difluoro-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-acético



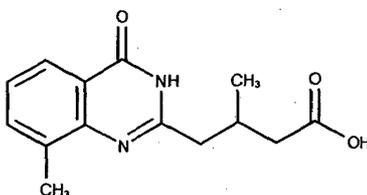
20 Se suspendieron 2-amino-3,5-difluoro-benzamida (1,72 g; 10,00 mmol) y [1,4]-dioxano-2,6-diona (1,16 g; 10,00 mmol) en tolueno (21,0 ml) y se agitó la mezcla a reflujo durante 3,5 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad, se añadió disolución de hidróxido de sodio (2 N; 17,0 ml; 459,03 mmol) y se agitó la mezcla a 80°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido acético y se concentró. Se purificó el residuo acuoso mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 510 g). Rendimiento: 1,78 g (66%) de sólido marrón pálido; CL/EM, Tr: 1,44; (M+H) 271,0; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,71 (ddd, J = 8,3, 2,9, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 10,2, 8,7, 2,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (s, 2H).

25 A11: Ácido 3,3-d-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



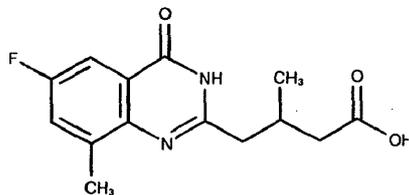
Se preparó el ácido A11 tal como se describió para el ácido A1. Rendimiento: 1,29 g (77%) de sólido amarillo pálido; CL/EM (A), Tr: 1,82 min; (M+H) 275,1.

30 A12: Ácido 3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butírico



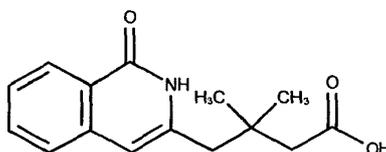
Se preparó el ácido A12 tal como se describió para el ácido A1. Rendimiento: 1,51 g (82%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 1,72 min; (M+H) 261,1.

A13: Ácido 4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butírico



5 Se preparó el ácido A13 tal como se describió para el ácido A1. Rendimiento: 0,63 g (55%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,81 min; (M+H) 279,1.

A14: Ácido 3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butírico



10 A14.1: Éster 2,2-dimetil-pent-4-ínflico del ácido tolueno-4-sulfónico. A una disolución de 2,2-dimetil-pent-4-in-1-ol (3,12 g; 27,852 mmol) en piridina seca (40,0 ml) se le añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (6,37 g; 33,423 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminó el disolvente y se coevaporó el residuo una vez con tolueno. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante RP-cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 5,00 g (67%) de aceite beis; CL/EM (A), Tr: 2,50 min; (M+H) 267,1.

A14.2: Éster 2,2-dimetil-3-(1-oxo-1H-isocromen-3-il)-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico

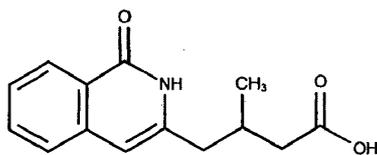
20 A ácido 2-yodobenzoico (1,52 g; 6,125 mmol) y carbonato de potasio (1,69 g; 12,249 mmol) se le añadió DMF (16,8 ml) bajo atmósfera de argón y se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron A14.1 (1,63 g; 6,125 mmol) y yoduro de cobre (I) (583,0 mg; 3,062 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche bajo atmósfera de argón a 65°C. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiental, se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante RP-cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 1,71 g (72%) de aceite naranja; CL/EM (A), Tr: 2,59 min; (M+H) 387,1.

25 14.3: 3,3-Dimetil-4-(1-oxo-1H-isocromen-3-il)-butironitrilo. A una disolución de A14.2 (1,70 g; 4,397 mmol) en DMSO seco (32 ml) se le añadió cianuro de potasio (429,5 mg; 6,596 mmol) y se agitó la mezcla a 90°C durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 229 mg (22%) de aceite naranja; CL/EM (A), Tr: 2,15 min; (M+H) 242,2.

30 14.4: 3,3-Dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butironitrilo. Se disolvió el compuesto A14.3 (229,0 mg; 0,951 mmol) en una disolución de amoníaco en metanol (7 M; 14,0 ml) y se calentó en un microondas durante 1,5 h a 130°C. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se añadieron DMSO y posteriormente acetonitrilo y agua, se separó el sólido que precipitaba por filtración mediante succión, se lavó con agua, se secó a alto vacío. Rendimiento: 133 mg (58%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,87 min; (M+H) 241,2.

35 A14.5: Ácido 3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butírico. A A14.4 (105,0 mg; 0,435 mmol) se le añadió disolución de hidróxido de sodio (6 N; 2,18 ml; 13,061 mmol) y se agitó la suspensión a 100°C durante la noche, 100°C. Se vertió la disolución sobre agua, se acidificó con disolución de HCl (0,1 N) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 112 mg (99%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,85 min; (M+H) 260,1.

40 A15: Ácido 3-metil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butírico



5 A15.1: Éster 1-metil-but-3-inílico del ácido tolueno-4-sulfónico. Se disolvió 4-pentin-2-ol (4,12 g; 48,932 mmol) en piridina (25,0 ml). Se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (10,26 g; 53,826 mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente y se coevaporó el residuo una vez con tolueno. Se diluyó el residuo con agua y disolución acuosa de ácido cítrico (10%) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 10,52 g (90%) de líquido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,30 min; (M+H) 239,1.

10 A15.2: Éster dietílico del ácido 2-(1-metil-but-3-enil)-malónico. Se añadió gota a gota malonato de dietilo (1,49 ml; 9,748 mmol) en DMF (11,3 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina; 501,8 mg; 12,547 mmol) en DMF (22,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió el compuesto A15.1 (2,30 g; 9,652 mmol) disuelto en DMF (4,5 ml) y se agitó la mezcla a 100°C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 1,06 g (49%) de aceite incoloro.

A15.3: Éster dietílico del ácido 2-[1-metil-2-(1-oxo-1H-isoquinolin-3-il)-etil]-malónico

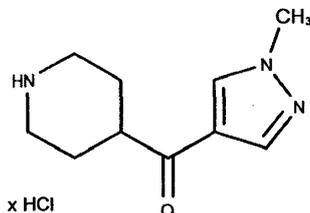
20 Se disolvió ácido 2-yodobenzoico (706,0 mg; 2,845 mmol) en DMF (11,4 ml) y se añadió carbonato de potasio (786,4 mg; 5,690 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Se añadió yoduro de cobre (270,8 mg; 1,422 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiental, se filtró sobre celite, se lavó con DMF y se concentró el filtrado a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua. Precipitó un sólido entre las fases, que se retiró mediante filtración. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se combinó el residuo con el precipitado aislado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). Rendimiento: 391 mg (40%) de aceite incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,45-2,49 min; (M+H) 347,1.

A15.4: Éster etílico del ácido 3-metil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butírico

30 Se disolvió el compuesto A15.3 (347,0 mg; 0,529 mmol) en una disolución de amoníaco en metanol (7 M; 8 ml) y se agitó durante 1 h en un instrumento Mikrowave (CEM) a 120°C. Se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (CombiFlashRF 200). El producto aislado (137 mg) era una mezcla del éster metílico y etílico del compuesto objetivo, que se usó en la siguiente etapa sin separación.

A15.5: Ácido 3-metil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butírico. La saponificación del compuesto A15.4 con disolución de hidróxido de sodio (2 N) en 1,4-dioxano 80°C durante 2 h seguido por el tratamiento final habitual proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 119 mg (100%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,69 min; (M+H) 246,1.

B1: Clorhidrato de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona

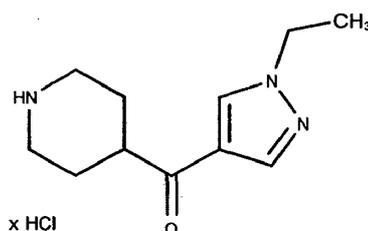


35 B1.1: Se disolvieron 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (1,12 g; 5,385 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-(metoximetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1,47 g; 5,385 mmol) en THF seco (15 ml) bajo argón. Mientras se agitaba, se enfrió la disolución amarilla clara transparente hasta -60°C y se añadió gota a gota butil-litio (disolución al 15% en n-hexano) (3,72 ml; 5,923 mmol) a esta temperatura a lo largo de un periodo de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min entre -60 y -45°C, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se extinguió con disolución de ácido cítrico al 10%, se diluyó con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 120 g). Rendimiento: 999 mg (63%) de aceite verde claro;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,94 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 3,97 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,15 (tt,  $J = 11,4, 3,6$  Hz, 1H), 2,93-2,75 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 11H). CL/EM (A), Tr: 1,93 min; (M+H; BOC-masa escindida) 238,1.

5 B1.2: Clorhidrato de (1-metil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona. La escisión de Boc de B1.1 proporcionó el compuesto del título. Sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 0,34/0,47 min; (M+H) 194,2.

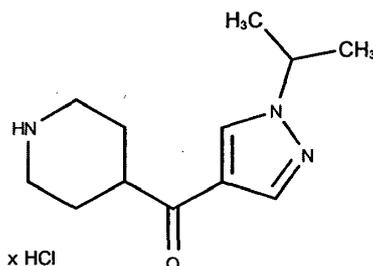
B2: Clorhidrato de (1-etil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona



Preparación tal como se describió para B1; sólido blanquecino; CL/EM (B), Tr: 1,26 min; (M+H) 208,2;

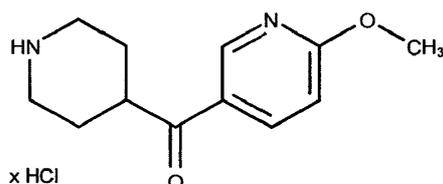
10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,27 (s.a., 1H), 8,75 (s.a., 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,20-4,11 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 3H), 2,99-2,88 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 3H).

B3: Clorhidrato de (1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piperidin-4-il-metanona



Preparación tal como se describió para B1; sólido blanquecino; CL/EM (C), Tr: 1,54 min; (M+H) 222,2.

B4: Clorhidrato de (6-metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona



15 B4.1: Éster terc-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

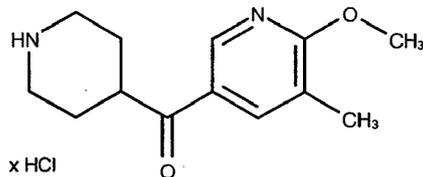
20 A una disolución de 5-bromo-2-metoxi-piridina (6,60 g; 34,40 mmol) en THF (132 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexanos) (25,80 ml; 41,28 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió gota a gota un disolución de éster terc-butílico del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (10,52 g; 37,84 mmol) en THF (25 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó durante 4 h a  $-78^\circ\text{C}$ . Entonces se enfrió lentamente la mezcla de reacción para lograr la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se extinguió la mezcla de reacción mediante disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (60-120) y éter de petróleo/acetato de etilo como elución en gradiente para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-carboxílico (5,00 g; 44,5%) como un aceite amarillo pálido.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,14 (dd,  $J = 2,4, 8,7$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). CL/EM (B), Tr: 4,64 min; (M+H; BOC-masa escindida) 265,0.

30 B4.2: Clorhidrato de (6-metoxi-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona. La escisión de Boc de B4.1 proporcionó el compuesto del título. Sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 1,84 min; (M+H) 221,0;

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,91 (d,  $J = 1,08$  Hz, 2H), 8,23-8,20 (m, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,76$  Hz, 1H), 6,55 (bs, 3H), 6,09 (bs, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 2H).

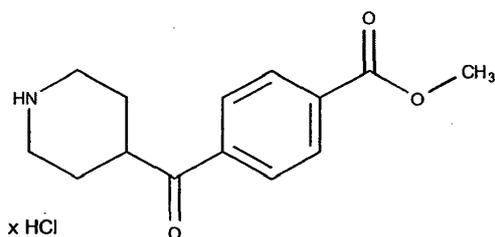
B5: Clorhidrato de (6-metoxi-5-metil-piridin-3-il)-piperidin-4-il-metanona



5

Preparación tal como se describió para B4; sólido marrón pálido; CL/EM (C), Tr: 1,89 min; (M+H) 235,0.

B6: Clorhidrato de 4-(piperidin-4-carbonil)benzoato de metilo



10

B6.1: 4-(p-Tolilsulfonilhidrazono)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. A 4-metilbencenosulfonohidrazida (9,30 g; 49,937 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9,95 g; 49,937 mmol) se le añadió metanol seco (45,0 ml) bajo atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 min. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se trituro el residuo sólido con MTB-éter y se secó a vacío a 40°C durante la noche. Rendimiento: 17,05 g (93%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,24 min; (M+H) 368,2.

15

B6.2: Éster terc-butílico del ácido 4-(4-bromo-benzoil)-piperidin-1-carboxílico. Se suspendieron compuesto B6.1 (1,00 g; 2,721 mmol), 4-bromobenzaldehído (0,604 g; 3,266 mmol) y carbonato de cesio (0,436 ml; 5,443 mmol) en 1,4-dioxano seco (10,0 ml) bajo atmósfera de argón. Se calentó la mezcla hasta 110°C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua (30 ml) y se extrajo con MTB-éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de ácido cítrico al 5%, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Se trituro el residuo sólido con éter de petróleo/MTB-éter (1:1), se filtró mediante succión, se lavó con éter de petróleo/MTB-éter (3:1) y se secó. A partir del filtrado se aisló producto adicional mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 40 g). Rendimiento: 657 mg (66%) sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,72 min; (M+H-t-Bu) 312,0/314,0.

20

B6.3: Éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

25

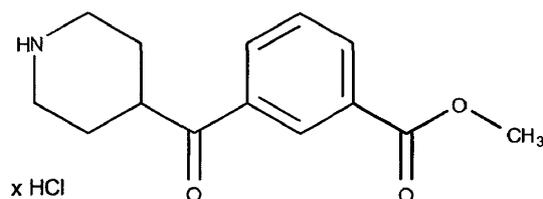
En un autoclave, una disolución de compuesto B6.2 (0,60 g; 1,629 mmol) y 230,8 mg (2,281 mmol) de trietilamina en metanol (9 ml) y THF (20 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen)dicloropaladio (II), diclorometano (13,0 mg; 0,016 mmol). Entonces se llevó el autoclave con monóxido de carbono y se agitó la mezcla a 70°C y una presión de (max.) 3,7 bar durante 17,5 h. Se llevó el autoclave a presión atmosférica. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 80 g). Rendimiento: 0,512 g (90%) de sólido amarillo claro; CL/EM (A), Tr: 2,50 min; (M+H-t-Bu) 274,2.

30

B6.4: Clorhidrato de éster metílico del ácido 4-(Piperidin-4-carbonil)-benzoico. Se disolvió compuesto B6.3 (0,512 g; 1,474 mmol) en 1,4-dioxano seco (2,6 ml) y se añadió una disolución de HCl en dioxano (4 N; 1,105 ml; 4,421 mmol). Se agitó la disolución incolora a temperatura ambiente durante 1 h. Se formó una suspensión blanca. Se añadió disolución de HCl adicional (4 N; 1,105 ml; 4,421 mmol) y se agitó la suspensión durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se suspendió el residuo sólido en MTB-éter, se filtró mediante succión, se lavó con poco MTB-éter y se secó a vacío a 50°C durante 2 h. Rendimiento: 0,403 g (96%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,22 min; (M+H) 248,2.

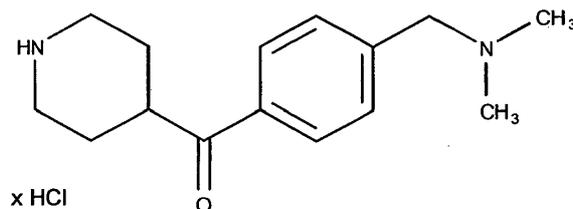
35

B7: Clorhidrato de 3-(piperidin-4-carbonil)benzoato de metilo



Preparación tal como se describió para B6; sólido marrón pálido; CL/EM (C), Tr: 1,24 min; (M+H) 248,2.

B8: Clorhidrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-piperidin-4-il-metanona



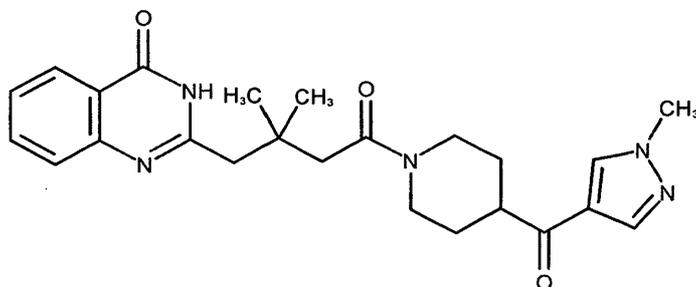
5 B8.1: Éster terc-butílico del ácido 4-(4-dimetilaminometil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

Preparación a partir del compuesto B6.1 (500,0 mg; 1,361 mmol) y 4-dimetilaminometilbenzaldehído (266,5 mg; 1,633 mmol) tal como se describió para el compuesto B6.2. Rendimiento: 269 mg (57%) de aceite amarillo; CL/EM (A), Tr: 1,58 min; (M+H) 347,3.

B8.2: Clorhidrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-piperidin-4-il-metanona

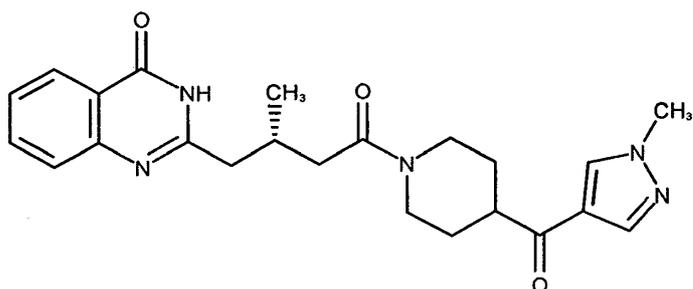
10 Se realizó la desprotección de B8.1 tal como se describió para el compuesto B6.4. Rendimiento: 220,5 mg (100%) de sólido naranja; CL/EM (A), Tr: 0,38 min; (M+H) 247,3.

**Ejemplo 1: 2-{2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C1")**

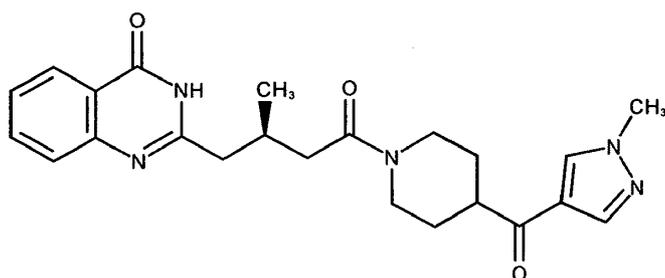


15 Se colocaron A1 (350,0 mg; 1,303 mmol), B1 (299,3 mg; 1,303 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilene]-dimetil-amonio (743,1 mg; 1,954 mmol) en un vial y se suspendieron en DMF (8,0 ml). Se añadió etil-diisopropil-amina (886,3  $\mu$ l; 5,212 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo marrón-rojizo, oleoso mediante cromatografía (Companion RF; columna de gel de sílice SI50 de 80 g). El aceite marrón-rojizo se secó por congelación. Rendimiento: 338 mg (60%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 1,73 min; (M+H) 436,2;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,32-3,13 (m, 2H), 2,82-2,64 (m, 3H), 2,50-2,46 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,58-1,33 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 6H).

25 **Ejemplo 2: 2-{(S)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C2")**



**Ejemplo 3: 2-((R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C3")**

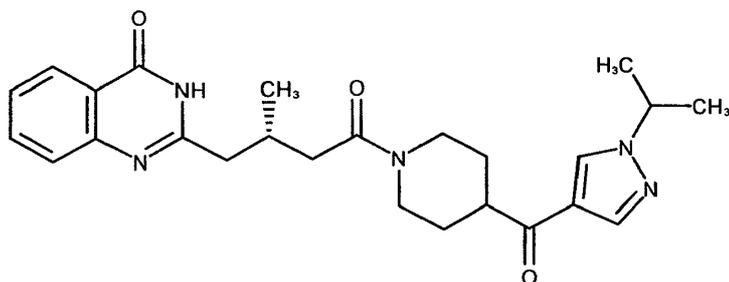


5 Se acoplaron A2 (277,4 mg; 1,126 mmol) y B1 (258,8 mg; 1,126 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 237 mg (50%) de aceite naranja. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralCel OJ-H; eluyente: CO<sub>2</sub>:metanol (que contenía el 0,5% de dietilamina) - 88:12). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

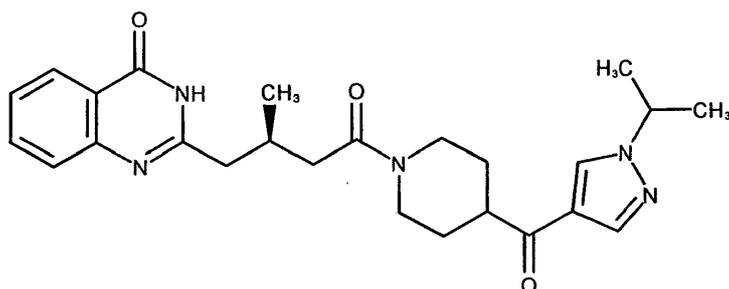
10 **Ejemplo 2:** 76 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,55 min; (M+H) 422,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (tt, J = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,57-2,42 (m, 3H, solapado con DMSO-d<sub>6</sub>), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 1H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 3:** 98 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,55 min; (M+H) 422,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (tt, J = 11,3, 3,6 Hz, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,57-2,41 (m, 3H, solapado con DMSO-d<sub>6</sub>), 2,30-2,16 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 1H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 4: 2-((S)-4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-metil-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C4")**



**Ejemplo 5: 2-((R)-4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-metil-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C5")**

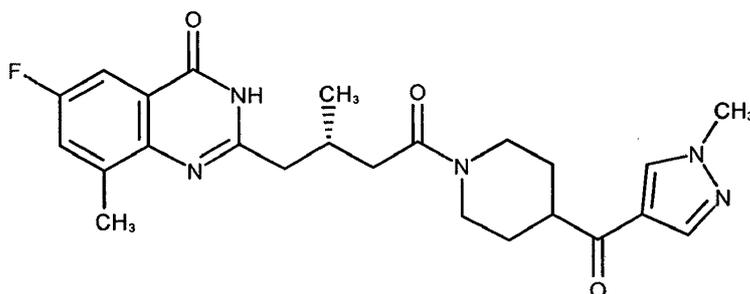


Se acoplaron A2 (204,1 mg; 0,829 mmol) y B3 (213,6 mg; 0,829 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 200 mg (54%) de aceite incoloro. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO<sub>2</sub>:etanol (que contenía el 0,5% de dietilamina) - 60:40). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

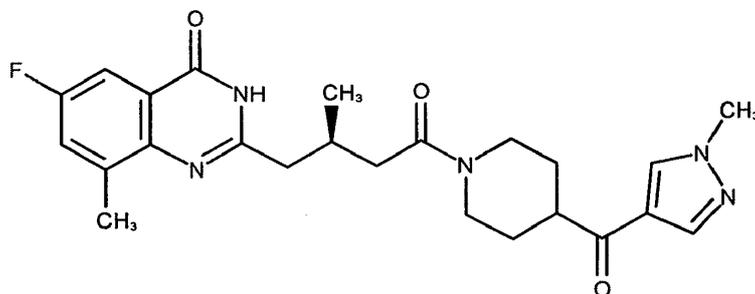
**Ejemplo 4:** 92 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,73 min; (M+H) 450,3; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s.a., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,54 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,58-2,43 (m, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,38-1,23 (m, 1H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 5:** 97 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,74 min; (M+H) 450,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s.a., 1H), 8,49 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,54 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,58-2,41 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,38-1,22 (m, 1H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 6:** 6-Fluoro-8-metil-2-((S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("C6")



**Ejemplo 7:** 6-Fluoro-8-metil-2-((R)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("C7")

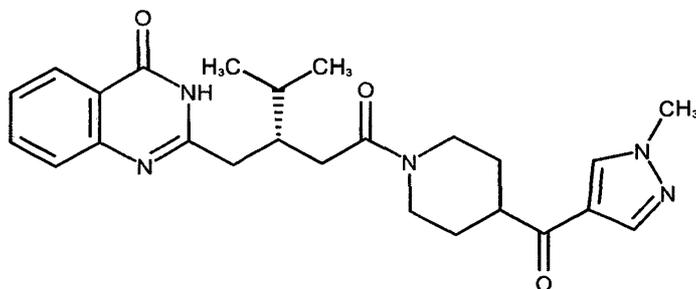


Se acoplaron A3 (172,7 mg; 0,621 mmol) y B1 (142,6 mg; 0,621 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 187 mg (66%) de aceite amarillo. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante HPLC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: n-heptano:etanol - 30:70). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

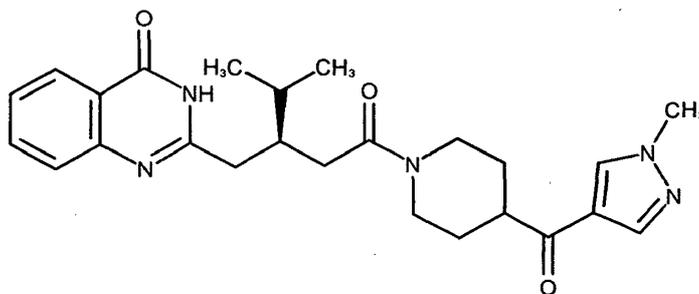
**Ejemplo 6:** 84 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 454,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,26 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,21 (tt, J = 11,3, 3,4 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,69-2,44 (m, 8H), 2,33-2,21 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 1H), 0,97 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

**Ejemplo 7:** 90 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 454,2;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,26 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,21 (tt,  $J = 11,3, 3,5$  Hz, 1H), 3,11 (t,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 2,69-2,44 (m, 8H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,38-1,21 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 5,8$  Hz, 3H).

5 **Ejemplo 8: 2-((S)-3-Metil-2-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("C8")**



**Ejemplo 9: 2-((R)-3-Metil-2-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-butil)-3H-quinazolin-4-ona ("C9")**



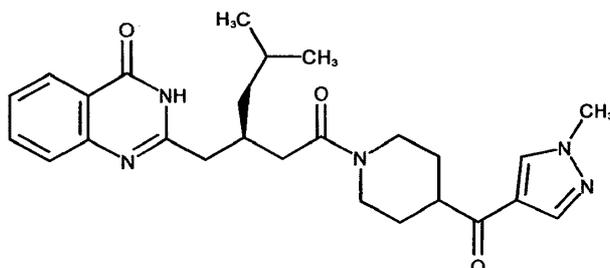
10

Se acoplaron A4 (202,0 mg; 0,737 mmol) y B1 (169,2 mg; 0,737 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 258 mg (78%) de aceite amarillo. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante HPLC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: n-heptano:2-propanol - 50:50). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

15 **Ejemplo 8:** 94 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,76 min; (M+H) 450,2;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 90°C)  $\delta$  11,84 (s.a., 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,04 (s.a., 2H), 3,86 (s, 3H), 3,22-3,08 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 2H, solapado con HDO), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,45-2,26 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 3H), 1,58-1,23 (m, 2H), 0,98-0,84 (m, 6H).

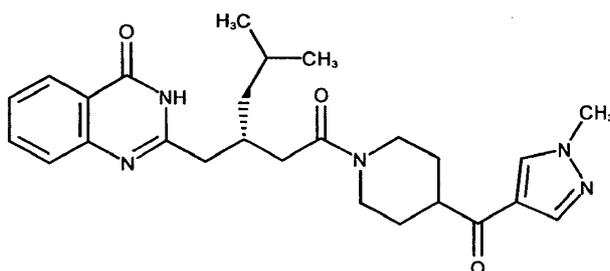
20 **Ejemplo 9:** 86 mg de sólido beis; CL/EM (A), Tr: 1,76 min; (M+H) 450,2;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 90°C)  $\delta$  11,84 (s.a., 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 4,04 (s.a., 2H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (tt,  $J = 10,9, 3,9$  Hz, 1H), 3,07-2,92 (m, 2H, solapado con HDO), 2,71-2,61 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 2H), 1,89-1,64 (m, 3H), 1,61-1,21 (m, 2H), 0,97-0,85 (m, 6H).

**Ejemplo 10: 2-((S)-4-Metil-2-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-pentil)-3H-quinazolin-4-ona ("C10")**



25

**Ejemplo 11: 2-((R)-4-Metil-2-{2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-pentil)-3H-quinazolin-4-ona ("C11")**

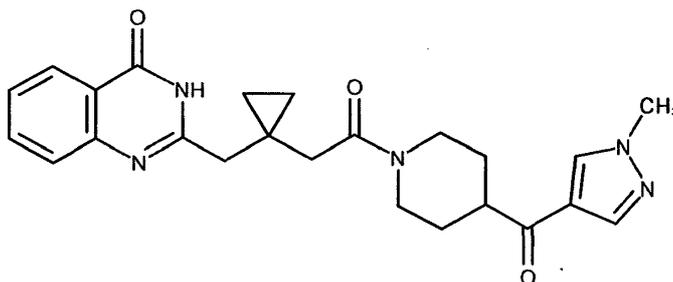


5 Se acoplaron A5 (208,2 mg; 0,722 mmol) y B1 (165,9 mg; 0,722 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 269 mg (80%) de aceite amarillo. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AS-H; eluyente: CO<sub>2</sub>:2-propanol (que contenía el 0,5% de dietilamina) - 80:20). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

**Ejemplo 10:** 80 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 464,3; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,71-2,39 (m, 5H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,60-1,45 (m, 1H), 1,35-1,14 (m, 3H), 0,91-0,79 (m, 6H).

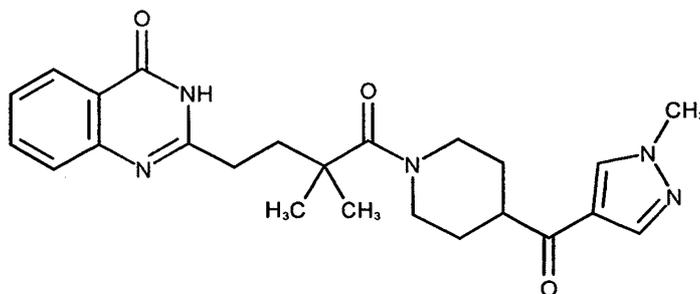
10 **Ejemplo 11:** 85,5 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,90 min; (M+H) 464,3; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (s.a., 1H), 8,42 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,487,40 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,71-2,39 (m, 5H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,60-1,44 (m, 1H), 1,37-1,14 (m, 3H), 0,91-0,79 (m, 6H).

15 **Ejemplo 12:** 2-(1-{2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-ciclopropilmetil)-3H-quinazolin-4-ona ("C12")

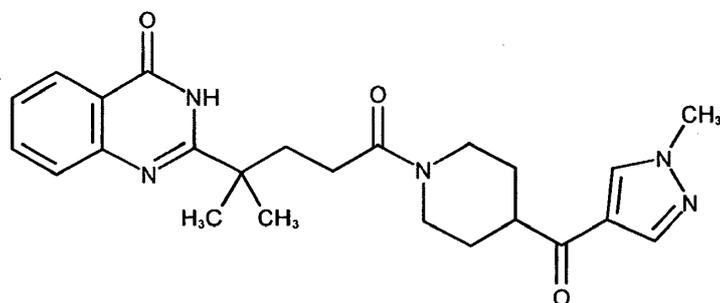


20 Se acoplaron A6 (180,0 mg; 0,697 mmol) y B1 (160,0 mg; 0,697 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 225 mg (75%) de sólido naranja; CL/EM (A), Tr: 1,64 min; (M+H) 434,3; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 1H), 4,41 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,99-3,80 (m, 4H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,08 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,74-2,57 (m, 3H), 2,57-2,43 (m, 2H), 1,74 (t, J = 14,8 Hz, 2H), 1,60-1,44 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H), 0,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 0,45 (d, J = 5,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 13:** 2-{3,3-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C13")



25 Se acoplaron A7 (71,4 mg; 0,275 mmol) y B1 (69,4 mg; 0,302 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 36,5 mg (31%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,68 min; (M+H) 436,2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

**Ejemplo 14: 2-{1,1-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona ("C14")****14.1: Ácido 2,2-dimetil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-5-oxo-pentanoico**

5 Se suspendieron B1 (294,0 mg; 1,280 mmol) y carbonato de potasio (353,8 mg; 2,560 mmol) en tolueno (5,0 ml) y se agitaron durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió 3,3-dimetiltetrahidropiran-2,6-diona (181,9 mg; 1,280 mmol), se calentó la mezcla hasta 110°C y se agitó durante 1,5 h. Se retiró el calentamiento, se añadió agua (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a 100°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se acidificó la fase acuosa con disolución de HCl 2 N. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 342 mg (80%) de sólido amarillo claro; CL/EM (A), Tr: 1,48 min; (M+H) 336,2.

**14.2: Cloruro de 2,2-dimetil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-5-oxo-pentanoilo**

15 Se suspendió compuesto 14.1 (342,0 mg; 1,020 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (147,9 µl; 2,039 mmol) bajo argón y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución marrón claro con tolueno (5,0 ml) y luego se evaporó hasta sequedad. Se usó el residuo oleoso en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**14.3: 2-{2,2-Dimetil-5-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-5-oxo-pentanoilamino}-benzamida**

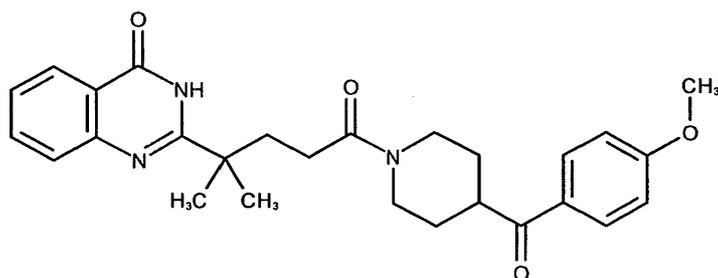
20 Se suspendió 2-aminobenzamida (123,1 mg; 0,904 mmol) en diclorometano (4,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió trietilamina (0,5 ml; 3,618 mmol) bajo argón seguido por la adición gota a gota de compuesto 14.2 (360,8 mg; 0,904 mmol), disuelto en diclorometano (4,0 ml). Se agitó la disolución amarilla clara, transparente a 0°C durante 30 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Se calentó la mezcla hasta 50°C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó una vez con disolución de ácido cítrico al 5% y una vez con disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, se secó con sulfato de sodio, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 24 g). Rendimiento: 63,5 mg (15%) de espuma verde claro; CL/EM (A), Tr: 1,64 min; (M+H) 454,3.

**14.4: 2-{1,1-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona**

30 Se calentó una mezcla de compuesto 14,3 (60,6 mg; 0,134 mmol) y disolución de hidróxido de sodio (2 N, 0,33 ml; 0,668 mmol) hasta 100°C y se agitó durante 45 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 12 g) y HPLC prep. (HPLC Agilent1260; columna: Waters SunFire C18 5 µm 30x150 mm). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta dar un residuo acuoso, se basificó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad y finalmente se secaron por congelación. Rendimiento: 9,5 mg (16%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,73 min; (M+H) 436,3.

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 4,35 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,94-3,78 (m, 4H), 3,19 (tt, J = 11,4, 3,6 Hz, 1H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,33-2,10 (m, 2H), 1,99 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,38-1,21 (m, 7H).

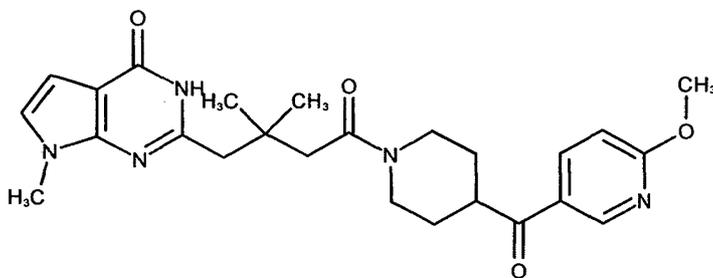
**Ejemplo 15: 2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-4-oxobutil]-3H-quinazolin-4-ona ("C15")**



Preparación tal como se describió para el ejemplo 14 (etapas 14.1-14.4). Rendimiento: 18 mg (39%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,15 min; (M+H) 462,2.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,83 (s, 1H), 8,08 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 8,00-7,93 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,60 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 4,35 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,93-3,78 (m, 4H), 3,61 (tt,  $J = 11,2, 3,5$  Hz, 1H), 3,14 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,69 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,35-2,11 (m, 2H), 2,00 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 1,74 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 7H).

**Ejemplo 16:** 2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C16")



10

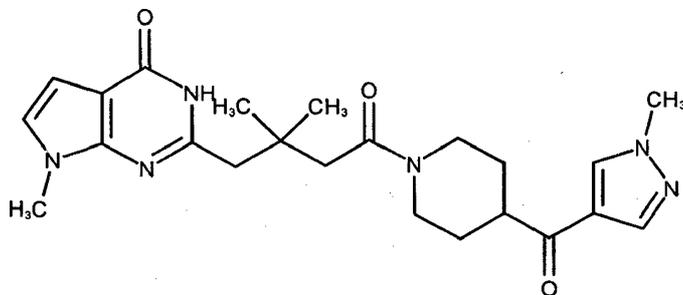
A una disolución agitada de A8 (86,0 mg; 0,327 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y DMF (0,2 ml) se le añadieron B4 (100,6 mg; 0,392 mmol), trietilamina (0,12 ml; 0,817 mmol) y T3P (al 50% en acetato de etilo; 598,0 mg; 0,817 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó con diclorometano y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio al 10%, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró mediante succión y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. Rendimiento: (84,0 mg (55%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 3,82 min; (M+H) 466,0.

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,01 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,24 (dd,  $J = 2,40, 8,40$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J = 3,20$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,60-4,49 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,61-1,32 (m, 2H), 1,05 (s, 6H).

20

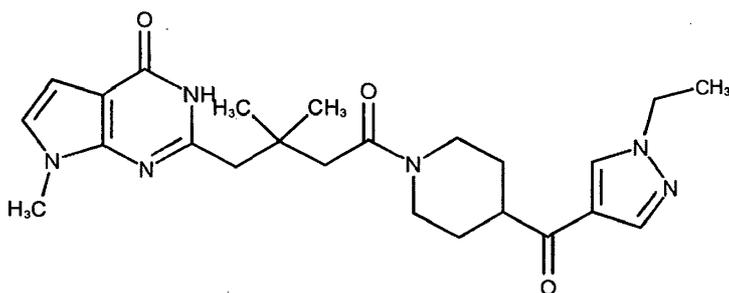
**Ejemplo 17:** 2-[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C17")



Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A8 y B1. Rendimiento: 85 mg (59%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 3,08 min; (M+H) 439,0;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,02 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,04 (d,  $J = 3,60$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 3,20$  Hz, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,59-1,32 (m, 2H), 1,05 (s, 6 H).

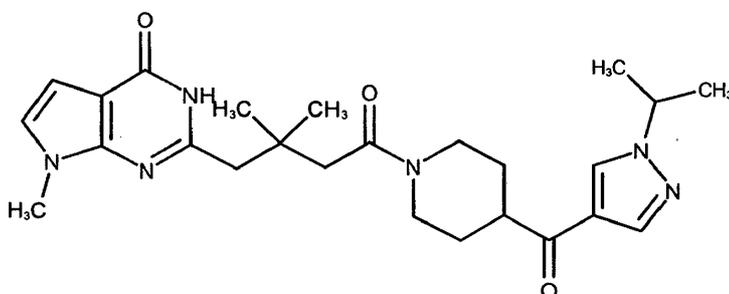
25

**Ejemplo 18:** 2-[4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C18")



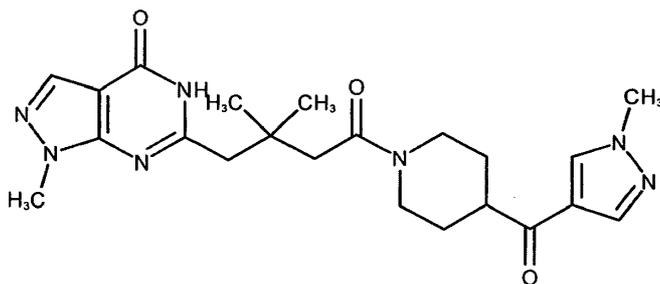
Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A8 y B2. Rendimiento: 25 mg (40%) de sólido blanquecino; CL/EM (B), Tr: 3,31 min; (M+H) 453,2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 3H) 3,67 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 3H), 2,48-2,41 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,59-1,31 (m, 5H), 1,18 (s, 6H).

**Ejemplo 19: 2-{4-[4-(1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil}-7-metil-3,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona ("C19")**



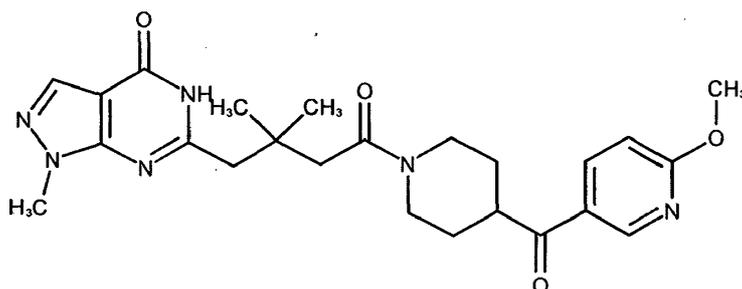
Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A8 y B3. Rendimiento: 26 mg (40%) de sólido blanquecino; CL/EM (B), Tr: 3,57 min; (M+H) 467,2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 2H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,58-1,33 (m, 8H), 1,05 (s, 6H).

**Ejemplo 20: 6-{2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C20")**



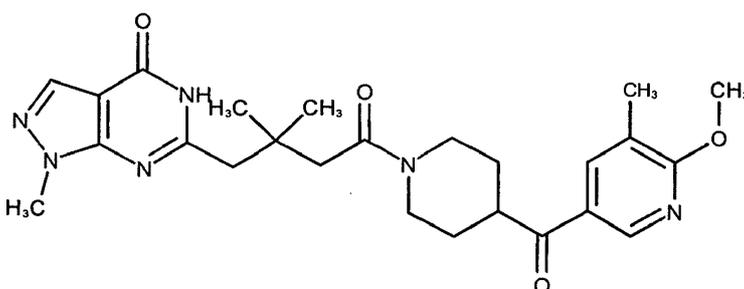
Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A9 y B1. Rendimiento: 70 mg (43%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 2,92 min; (M+H) 440,0; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,58-1,30 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

**Ejemplo 21: 6-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C21")**



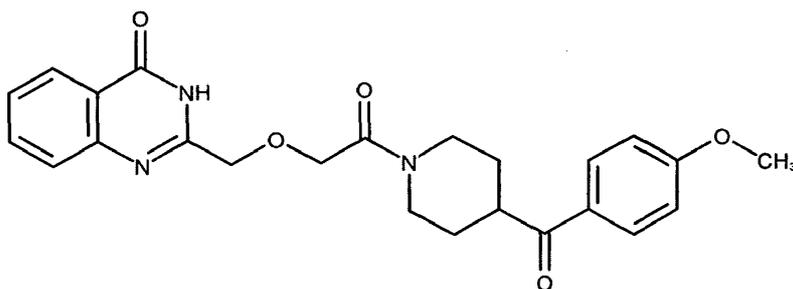
- 5 Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A9 y B4. Rendimiento: 60 mg (35%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 3,64 min; (M+H) 467,3; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,59-1,32 (m, 2H), 1,1 (s, 6H).

**Ejemplo 22: 6-{4-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil}-1-metil-1,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona ("C22")**



- 10 Preparación según el procedimiento descrito para el ejemplo 16 usando A9 y B5. Rendimiento: 30 mg (17%) de sólido incoloro; CL/EM (B), Tr: 4,13 min; (M+H) 481,2; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,62-1,31 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

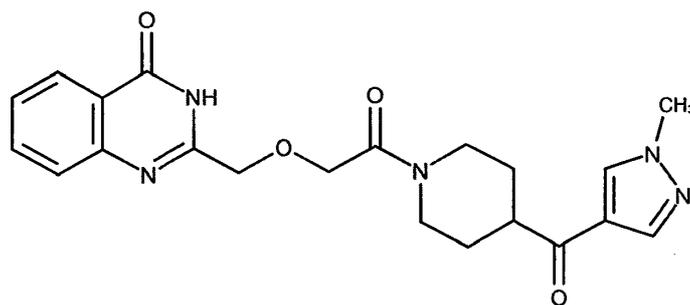
- 15 **Ejemplo 23: 2-[2-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona ("C23")**



Se acoplaron ácido [(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metoxi]acético (117,1 mg; 0,50 mmol) y clorhidrato de (4-metoxifenil)-piperidin-4-il-metanona (140,7 mg; 0,55 mmol) en THF/DMF - 3/1 tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 42 mg (19%) de sólido amarillo; CL/EM (A), Tr: 1,95 min; (M+H) 436,2.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,53 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,68 (tt, *J* = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H).

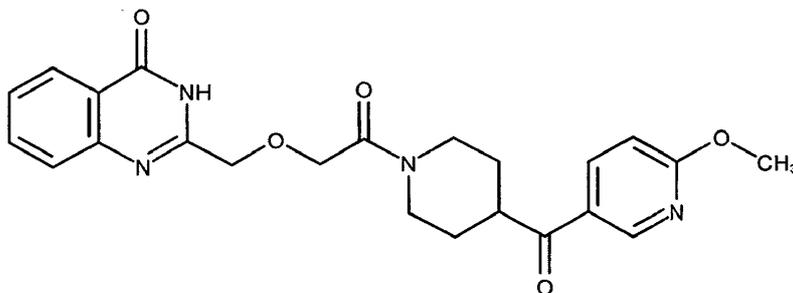
**Ejemplo 24: 2-[2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona ("C24")**



Se acoplaron ácido [(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metoxi]acético (50,0 mg; 0,213 mmol) y B1 (53,9 mg; 0,235 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 51 mg (58%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,53 min; (M+H) 410,1.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,56 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (ddd,  $J = 8,5, 7,3, 1,5$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,52 (ddd,  $J = 8,1, 7,2, 1,0$  Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,44-4,35 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,26 (tt,  $J = 11,5, 3,7$  Hz, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 1H).

**Ejemplo 25: 2-(2-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil)-3H-quinazolin-4-ona ("C25")**

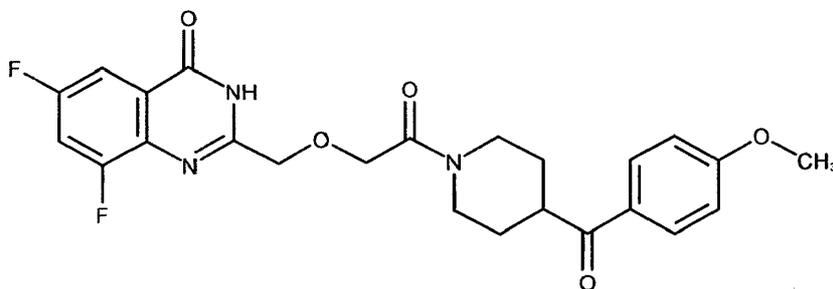


10

Se acoplaron ácido [(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metoxi]acético (50,0 mg; 0,213 mmol) y B4 (51,7 mg; 0,235 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 45 mg (49%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,83 min; (M+H) 437,2.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,55 (s, 1H), 8,92 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,24 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 8,13 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H), 7,81 (td,  $J = 7,8, 7,2, 1,5$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,41 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,18 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 2,86 (t,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,60 (qd,  $J = 13,1, 3,8$  Hz, 1H), 1,44 (qd,  $J = 12,4, 3,5$  Hz, 1H).

**Ejemplo 26: 6,8-Difluoro-2-(2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil)-3H-quinazolin-4-ona ("C26")**

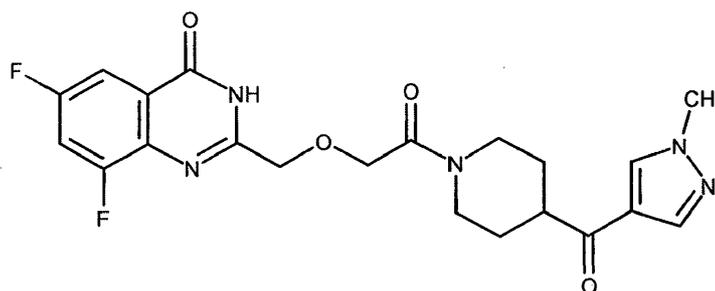


20

Se acoplaron A10 (297,2 mg; 1,10 mmol) y clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (255,7 mg; 1,00 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 33 mg (7%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,13 min; (M+H) 472,2.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,89 (s, 1H), 8,07-7,91 (m, 2H), 7,80 (ddd,  $J = 10,5, 9,1, 2,9$  Hz, 1H), 7,66 (ddd,  $J = 8,4, 2,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,16-6,96 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,68 (tt,  $J = 11,0, 3,7$  Hz, 1H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 1H).

25

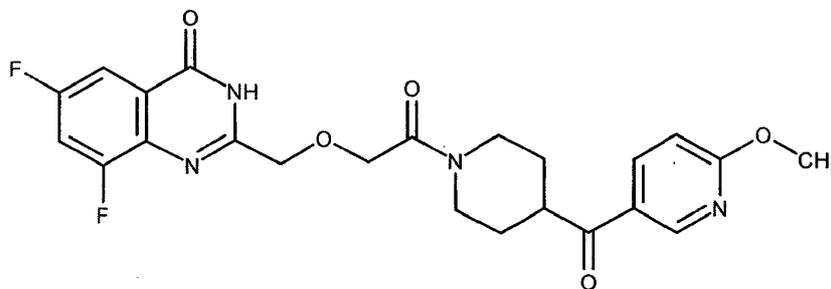
**Ejemplo 27: 6,8-Difluoro-2-(2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil)-3H-quinazolin-4-ona ("C27")**



Se acoplaron A10 (50,0 mg; 0,185 mmol) y B1 (46,8 mg; 0,204 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 39,5 mg (48%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,69 min; (M+H) 446,1.

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (ddd,  $J = 10,5, 9,1, 2,9$  Hz, 1H), 7,67 (ddd,  $J = 8,4, 2,7, 1,3$  Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,37-3,20 (m, solapado con la señal de agua, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 1H), 1,51-1,31 (m, 1H).

**Ejemplo 28: 6,8-Difluoro-2-[[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona ("C28")**

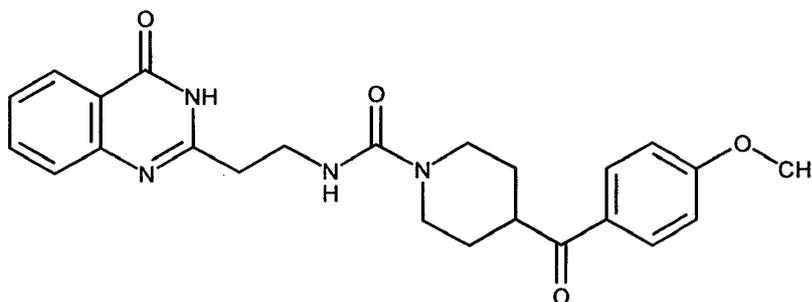


10

Se acoplaron A10 (50,0 mg; 0,185 mmol) y B4 (45,7 mg; 0,204 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 30,5 mg (35%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,00 min; (M+H) 473,2.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,91 (s.a., 1H), 8,91 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,23 (dd,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,81 (ddd,  $J = 10,5, 9,1, 2,9$  Hz, 1H), 7,67 (ddd,  $J = 8,4, 2,7, 1,3$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 2H), 4,40 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84-3,73 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,18 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 2,85 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,52-1,36 (m, 1H).

**Ejemplo 29: [2-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("C29")**



20 29.1: Éster etílico del ácido 3-[[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico

Se suspendió clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (178,7 mg; 0,699 mmol) en diclorometano (8,0 ml). Se añadió N-etildisopropilamina (0,145 ml; 0,838 mmol) bajo argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió gota a gota 3-isocianatopropionato de etilo (93,7  $\mu\text{l}$ ; 0,699 mmol) a la suspensión a lo largo de un periodo de 5 min. Tras la adición completa, se formó una disolución transparente, que se agitó durante 15 min adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (30 ml), se lavó una vez con disolución de ácido cítrico al 5% y una vez con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró mediante succión y se evaporó hasta sequedad. El aceite incoloro (273 mg; CL/EM (A), Tr: 1,93 min; (M+H) 363,2) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

29.2: Ácido 3-[[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carbonil]-amino]-propiónico. Se disolvió compuesto 29.1 (273,0 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añadió disolución de hidróxido de sodio (2 N; 0,70 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se trató la mezcla de reacción con disolución de HCl (2 N; 0,70 ml), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Rendimiento: 107 mg (44%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,66 min; (M+H) 335,2.

29.3: [2-(2-Carbamoil-fenilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

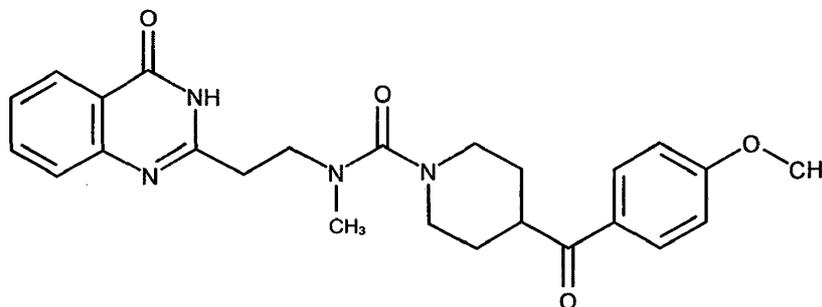
Se acoplaron 2-aminobenzamida (41,3 mg; 0,304 mmol) y compuesto 29.2 (101,5 mg; 0,304 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas cada con disolución de ácido cítrico al 5%, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (206 mg de aceite marrón; CL/EM (A), Tr: 1,80; (M+H) 453,2) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

29.4: [2-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

Se agitó compuesto 29.3 (206,0 mg) en disolución de hidróxido de sodio (2 N; 1,0 ml) a 100°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se neutralizó con disolución de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Se trituró el residuo con acetonitrilo, se filtró mediante succión, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó a alto vacío a 80°C durante 2 h. Rendimiento: 77 mg (45%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,82; (M+H) 435,2.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85-7,67 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,29 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63-3,41 (m, 3H), 2,83 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,40 (qd, J = 12,8, 3,8 Hz, 2H).

**Ejemplo 30: Metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("C30")**



30.1: Éster terc-butílico del ácido [2-(2-carbamoil-fenilcarbamoil)-etil]-metil-carbámico

Se suspendieron 2-aminobenzamida (250,00 mg; 1,836 mmol), ácido 3-[(terc-butoxicarbonil)-(metil)amino]propanoico (410,5 mg; 2,020 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-dimetil-amonio (HATU) (1,047 g; 2,754 mmol) en DMF (3,0 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,94 ml; 5,509 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se formó una disolución marrón transparente tras unos cuantos minutos, que se agitó durante 30 min adicionales a temperatura ambiente.

Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas cada una con disolución de ácido cítrico al 5%, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. El residuo (672 mg de sólido marrón; CL/EM (A), Tr: 1,81 min; (M(-BOC)+H) 222,1) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30.2: Éster terc-butílico del ácido metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-carbámico

Se agitó compuesto 30.1 (672,0 mg) en disolución de hidróxido de sodio (2 N; 4,9 ml) a 100°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se neutralizó con disolución de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron mediante succión y se evaporaron hasta sequedad. Se trituró el residuo sólido con acetonitrilo, se filtró mediante succión, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó. Rendimiento: 443 mg (75%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,73 min; (M+H) 304,2.

30.3: 2-[2-(Metilamino)etil]-3H-quinazolin-4-ona, clorhidrato. Se suspendió compuesto 30.2 (443,0 mg; 1,460 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml). Se añadió una disolución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 7,302 ml; 29,207 mmol) y agua (1,0 ml) y se

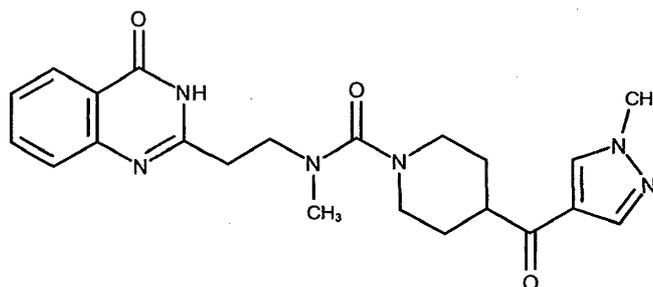
agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se liofilizó el residuo. Rendimiento: 402 mg (100%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 0,85; (M+H) 204,2.

30.4: Metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

5 Se suspendió (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona; clorhidrato (200,0 mg; 0,782 mmol) en THF seco (5,0 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (0,54 ml; 3,128 mmol) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de carbonato de bis(triclorometilo) (243,7 mg; 0,821 mmol), disuelto en THF (1,0 ml), a lo largo de un periodo de 3 min y se agitó la mezcla durante 30 min a 0-5°C. Se añadió compuesto 30.3 (216,0 mg; 0,782 mmol) seguido por la adición lenta de disolución de hidróxido de sodio (2 N; 1,17 ml; 2,346 mmol). Se agitó la disolución amarilla clara, transparente a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió disolución de hidróxido de sodio adicional (2 N; 0,60 ml; 1,200 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Entre las dos fases se formó un precipitado amarillo claro. Se separó por filtración mediante succión, se lavó con agua y una pequeña cantidad de acetonitrilo, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Companion RF; columna de gel de sílice Si50 de 24 g). Rendimiento: 81,5 mg (23%) de sólido amarillo claro; CL/EM (A), Tr: 1,91 min; (M+H) 449,2.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,22 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,5, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,53-3,41 (m, 3H), 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 2H), 1,62 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,45 (qd, J = 12,6, 3,6 Hz, 2H).

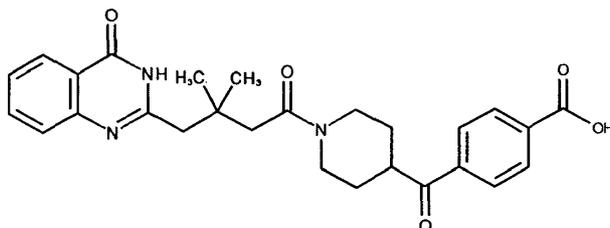
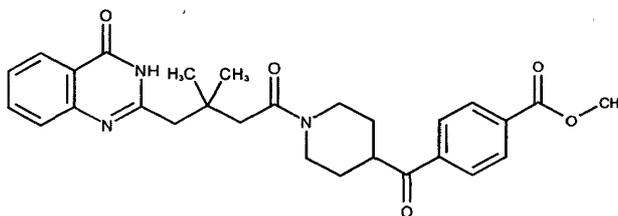
20 **Ejemplo 31: Metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-carboxílico ("C31")**

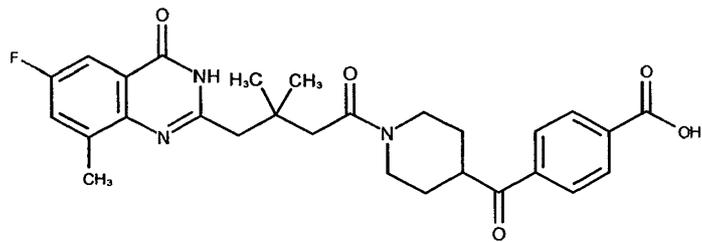
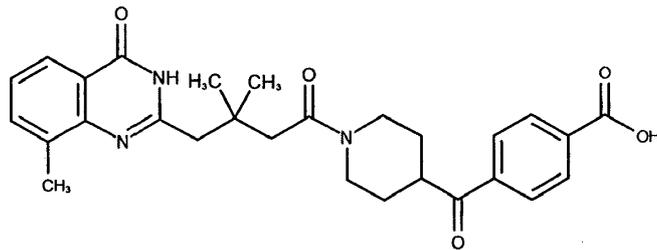
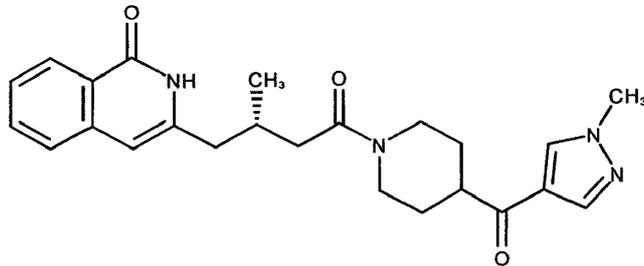
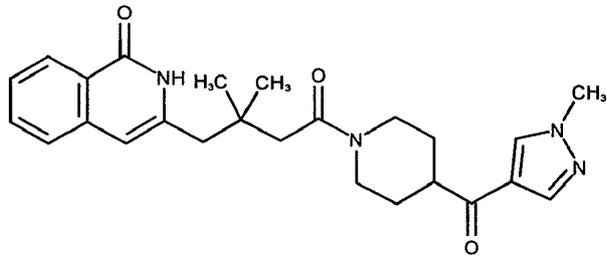
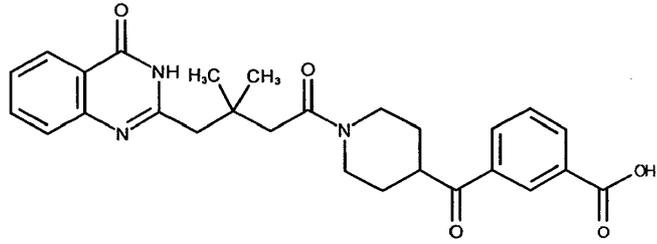
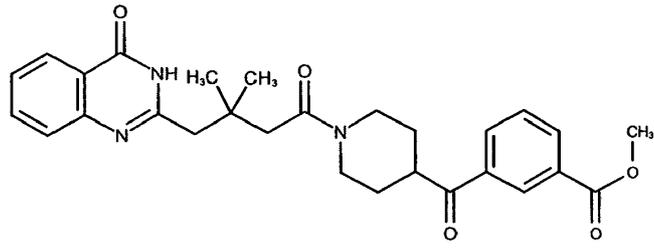


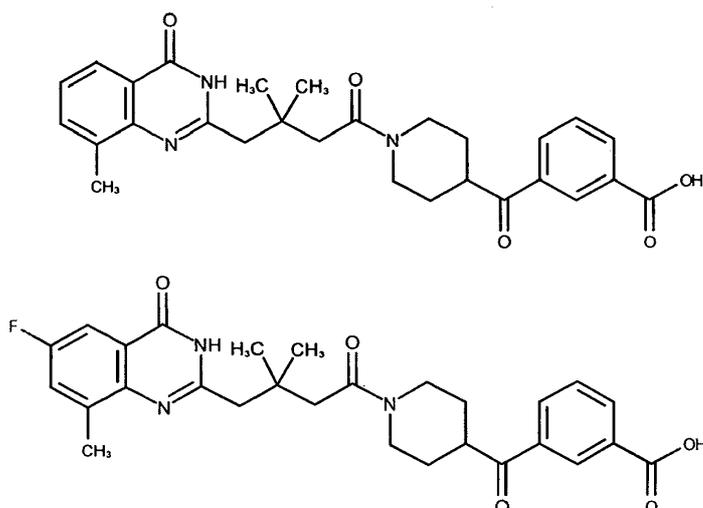
Preparación tal como se describió para el ejemplo 30 usando el compuesto 30.3 (180,3 mg; 0,653 mmol) y B1 (150,0 mg; 0,653 mmol). Rendimiento: 40 mg (14%) de sólido verde claro; CL/EM (A), Tr: 1,52 min; (M+H) 423,2

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,07 (tt, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 2,90-2,78 (m, 5H), 2,71 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se preparan de manera análoga

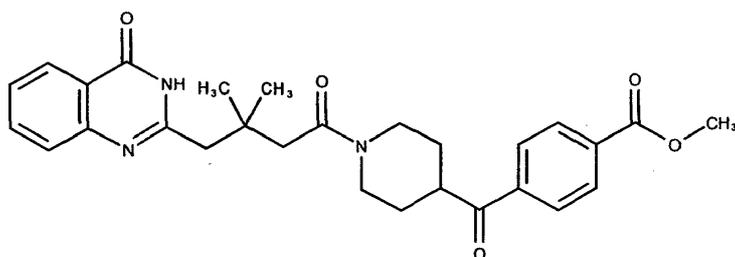






Los siguientes derivados se prepararon de manera análoga:

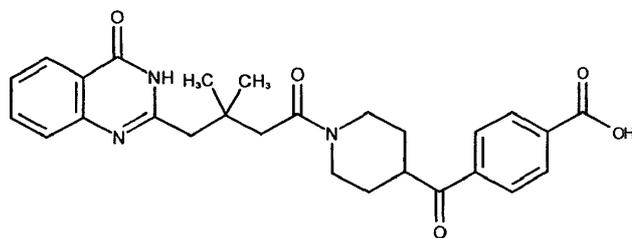
5 **Ejemplo 32: Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C32")**



Rendimiento: 110 mg (100%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,19 min; (M+H) 490,2;

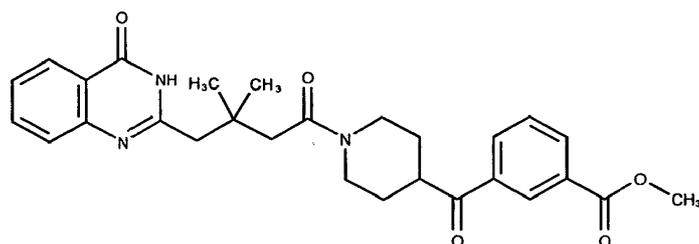
10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 5H), 7,78 (td,  $J = 7,8, 7,3, 1,5$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,54 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 4,14 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (tt,  $J = 11,1, 3,4$  Hz, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,85 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,72 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 2,67 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,87 (t,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 1,54 (qd,  $J = 12,6, 3,6$  Hz, 1H), 1,43 (qd,  $J = 12,7, 3,8$  Hz, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

**Ejemplo 33: Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C33")**



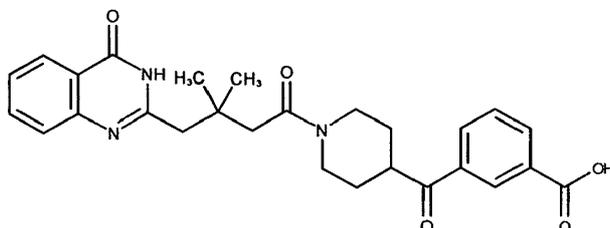
15 Rendimiento: 65,5 mg (75%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,92 min; (M+H) 476,2,  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,33 (s, a, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 5H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 4,54 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 4,13 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 3,78 (tt,  $J = 11,1, 3,4$  Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,85 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,72 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 2,67 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,54 (qd,  $J = 12,9, 12,5, 3,4$  Hz, 1H), 1,43 (qd,  $J = 12,8, 3,8$  Hz, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

20 **Ejemplo 34: Éster metílico del ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C34")**



5 Rendimiento: 82 mg (75%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,17 min; (M+H) 490,2, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,1, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (tt, *J* = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 3,34-3,25 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,55 (qd, *J* = 12,7, 3,6 Hz, 1H), 1,44 (qd, *J* = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

**Ejemplo 35: Ácido 3-(1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil)-benzoico ("C35")**

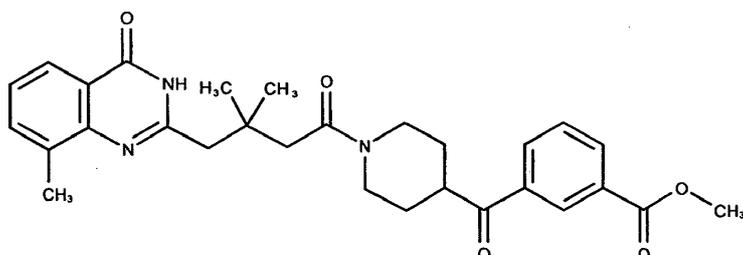


10

15 Rendimiento: 62 mg (92%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,92 min; (M+H) 476,2, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30 (s, a, 1H), 12,48 (s, 1H), 8,49 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 8,0, 7,2, 1,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,81 (tt, *J* = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,56 (qd, *J* = 12,6, 3,5 Hz, 1H), 1,44 (qd, *J* = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

15

**Ejemplo 36: Éster metílico del ácido 3-(1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil)-benzoico ("C36")**

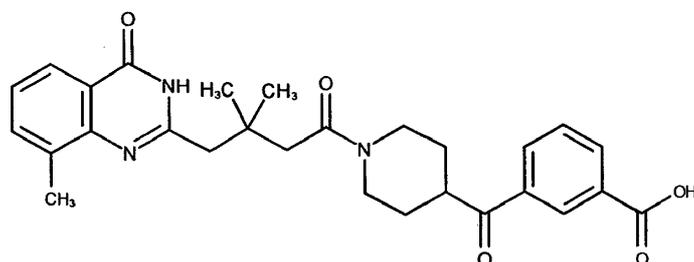


20

Rendimiento: 99 mg (91%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,43 min; (M+H) 504,3, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 8,48 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (tt, *J* = 11,1, 3,4 Hz, 1H), 3,26 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,61-2,44 (m, 5H, solapamiento con DMSO), 1,85 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,11 (s, 6H).

25

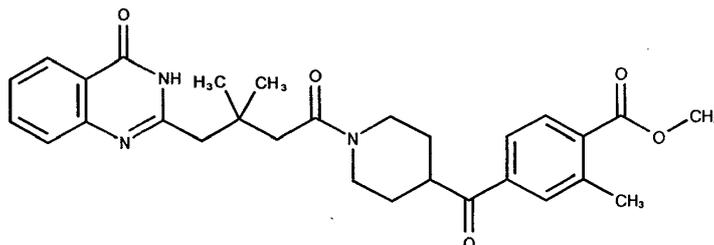
**Ejemplo 37: Ácido 3-(1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil)-benzoico ("C37")**



Rendimiento: 65 mg (80%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,18 min; (M+H) 490,2.

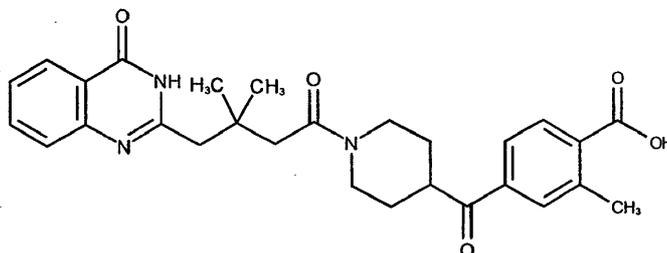
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,30 (s, a, 1H), 12,34 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,78 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H, solapamiento con agua), 2,84 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,57-2,47 (m, 5H, solapamiento con DMSO), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,53 (q, J = 11,3 Hz, 1H), 1,47-1,31 (m, 1H), 1,11 (s, 6H).

**Ejemplo 38: Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico ("C38")**



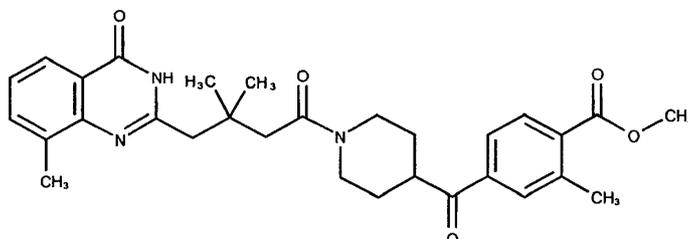
10 Rendimiento: 51 mg (49%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 2,30 min; (M+H) 504,3, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 3H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 4,54 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,30-3,18 (m, 1H), 2,85 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,53-2,48 (m, 2H, solapamiento con DMSO), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,42 (qd, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,11-1,04 (m, 6H).

15 **Ejemplo 39: Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico ("C39")**



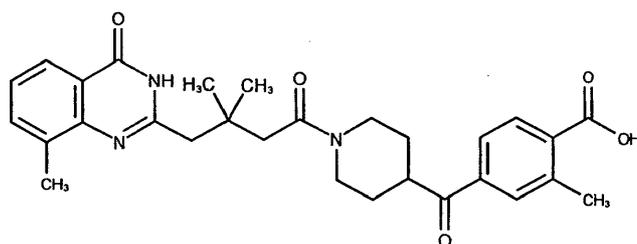
20 Rendimiento: 24 mg (63%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 2,01 min; (M+H) 490,2, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,17 (s, a, 1H), 12,47 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,77 (td, J = 7,8, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 4,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,76 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 2,84 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,52 (qd, J = 12,7, 3,5 Hz, 1H), 1,41 (qd, J = 12,8, 3,8 Hz, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

**Ejemplo 40: Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico ("C40")**



25 Rendimiento: 101 mg (98%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,55 min; (M+H) 518,2, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,34 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (tt, J = 11,0, 3,3 Hz, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,82 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 5H, solapamiento con DMSO), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 1H), 1,11 (s, 6H).

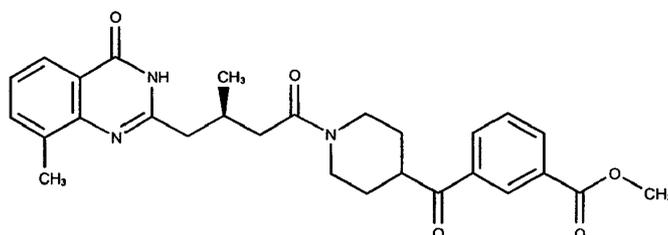
30 **Ejemplo 41: Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico ("C41")**



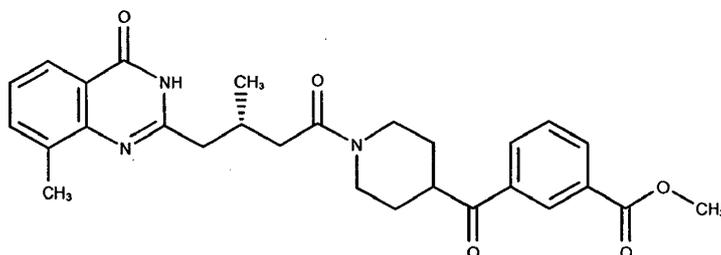
Rendimiento: 70 mg (84%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,25 min; (M+H) 504,3.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,17 (s, a, 1H), 12,34 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,73 (tt, *J* = 11,1, 3,4 Hz, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,81 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,57-2,49 (m, 5H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,50 (qd, *J* = 12,9, 3,6 Hz, 1H), 1,38 (qd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,10 (s, 6H).

**Ejemplo 42: Éster metílico del ácido 3-{1-[(R)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C42")**



**Ejemplo 43: Éster metílico del ácido 3-{1-[(S)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C43")**



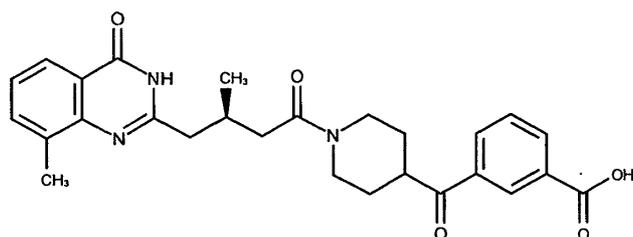
Se acoplaron A12 (83,0 mg; 0,317 mmol) y B7 (100,0 mg; 0,343 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1; Rendimiento: 151 mg (97%) de aceite marrón.

La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO<sub>2</sub>:metanol (que contenía el 0,5% de dietilamina) - 60:40). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

**Ejemplo 42:** 15 mg de sólido amarillo pálido; CL/EM (A), Tr: 2,24 min; (M+H) 490,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 8,45 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 4H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,73 (q, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,67-2,43 (m, 7H), 2,34-2,20 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 43:** 15 mg de sólido amarillo pálido; CL/EM (A), Tr: 2,24 min; (M+H) 490,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 8,45 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 4H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,68-2,41 (m, 7H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,39-1,20 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

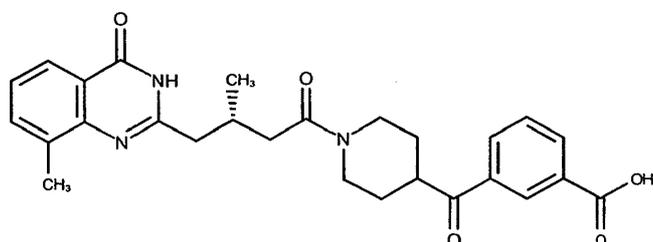
**Ejemplo 44: Ácido 3-{1-[(R)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C44")**



5

Rendimiento: 42 mg (36%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 2,00 min; (M+H) 476,2,  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,29 (s, a, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,69 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,95 (t,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 3,75 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H, solapamiento con agua), 2,74 (q,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 6H, solapamiento con DMSO), 2,36-2,23 (m, 1H), 1,81 (t,  $J = 11,4$  Hz, 2H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,42-1,27 (m, 1H), 0,99 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

**Ejemplo 45: Ácido 3-{1-[(S)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C45")**

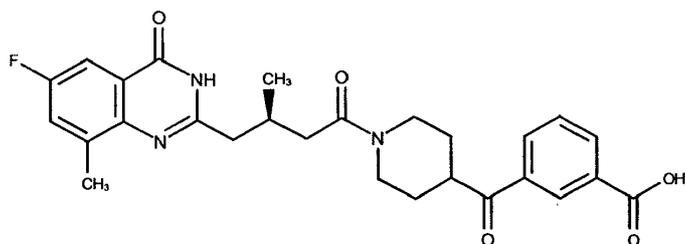


10

Rendimiento: 41 mg (34%) de sólido marrón pálido; CL/EM (A), Tr: 2,00 min; (M+H) 476,2,  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13,32 (s, a, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 7,92 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 3,95 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,74 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 3,50-3,04 (m, 1H, solapamiento con H $_2$ O), 2,74 (q,  $J = 11,1$  Hz, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,60-2,44 (m, 6H, solapamiento con DMSO), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,80 (t,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,59-1,44 (m, 1H), 1,41-1,23 (m, 1H), 0,99 (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H).

15

**Ejemplo 46: Ácido 3-{1-[(R)-4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C46")**



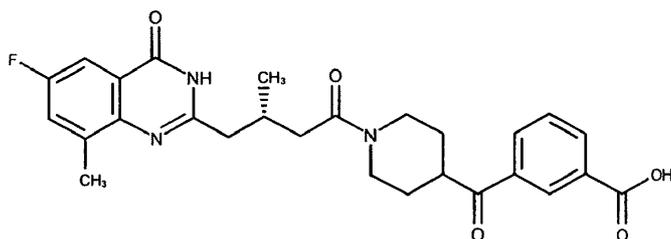
Rendimiento: 24 mg (42%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,08 min; (M+H) 494,2.

20

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14,01-12,50 (m, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,66 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 6H), 2,34-2,21 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 5,8$  Hz, 3H).

25

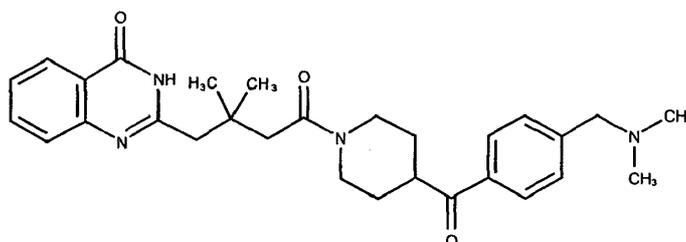
**Ejemplo 47: Ácido 3-{1-[(S)-4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C47")**



Rendimiento: 37 mg (67%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,09 min; (M+H) 494,1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,26 (s, 1H), 12,26 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,73 (q, *J* = 11,9, 11,5 Hz, 1H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

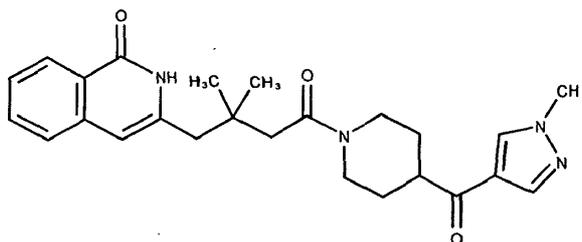
**Ejemplo 48: 2-[4-[4-(4-Dimetilaminometil-benzoil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona ("C48")**



Se acoplaron A1 (125,5 mg; 0,317 mmol) y B8 (150,0 mg; 0,530 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 38 mg (16%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,55 min; (M+H) 489,3.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,48 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

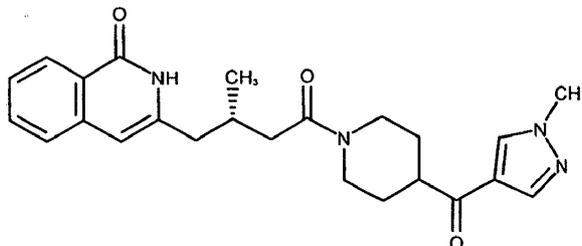
**Ejemplo 49: 3-[2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-isoquinolin-1-ona ("C49")**



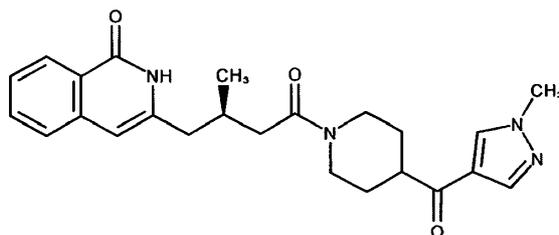
Se acoplaron A14 (22,0 mg; 0,085 mmol) y B1 (23,4 mg; 0,102 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 22 mg (60%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,08 min; (M+H) 435,3.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,35-6,32 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,79 (td, *J* = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 1H), 1,05-1,00 (m, 6H).

**Ejemplo 50: 3-[(S)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-isoquinolin-1-ona ("C50")**



**Ejemplo 51: 3-[(R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-2H-isoquinolin-1-ona ("C51")**



5

Se acoplaron A15 (118,2 mg; 0,482 mmol) y B1 (110,7 mg; 0,482 mmol) tal como se describió para el ejemplo 1. Rendimiento: 140 mg 68%) de espuma amarilla pálida. La separación preparativa de los enantiómeros se realizó mediante SFC (columna: ChiralPak AD-H; eluyente: CO<sub>2</sub>:2-propanol (que contenía el 0,5% de dietilamina) - 60:40). Se evaporaron las fracciones combinadas hasta sequedad y se secaron por congelación.

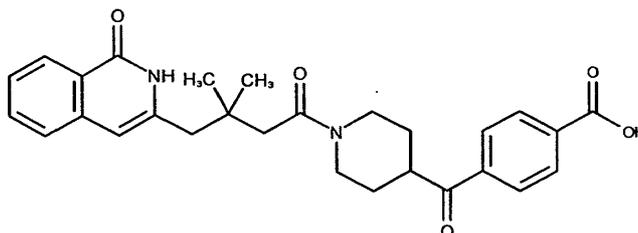
10

**Ejemplo 50:** 57 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,83 min; (M+H) 421,3; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 4H), 3,23 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,43-2,16 (m, 4H), 1,76 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,49 (qd, J = 12,7, 3,8 Hz, 1H), 1,42-1,24 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 3H).

15

**Ejemplo 51:** 52 mg de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 1,83 min; (M+H) 421,2; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,24 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 4H), 3,23 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,76 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,49 (qd, J = 12,7, 3,7 Hz, 1H), 1,40-1,25 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 3H).

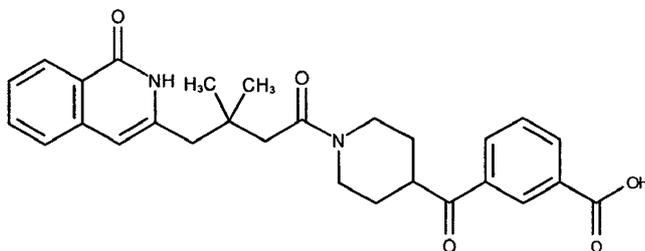
**Ejemplo 52: Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C52")**



20

Rendimiento: 53 mg (84%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,22 min; (M+H) 475,2, <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,31 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,15-8,06 (m, 5H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 6,35-6,31 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

**Ejemplo 53: Ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico ("C53")**



25

Rendimiento: 56 mg (56%) de sólido incoloro; CL/EM (A), Tr: 2,21 min; (M+H) 475,2.

30

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,27 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 8,15-8,11 (m, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,06-1,00 (m, 6H).

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo A: Viales de inyección**

Una disolución de 100 g de un principio activo de fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

5 **Ejemplo B: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo C: Disolución**

10 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de fórmula I, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8 y se constituye la disolución hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta disolución puede usarse en forma de gotas oculares.

**Ejemplo D: Pomada**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

15 **Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de principio activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera convencional para dar comprimidos de tal como que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Comprimidos recubiertos de azúcar**

20 Se presanan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

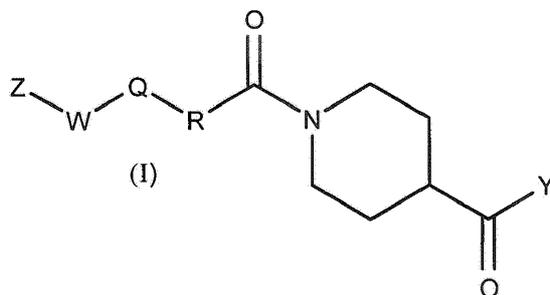
Se introducen 2 kg de principio activo de fórmula I en cápsulas de gelatina duras de manera convencional de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

25 **Ejemplo H: Ampollas**

Una disolución de 1 kg de principio activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se esteriliza por filtración, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

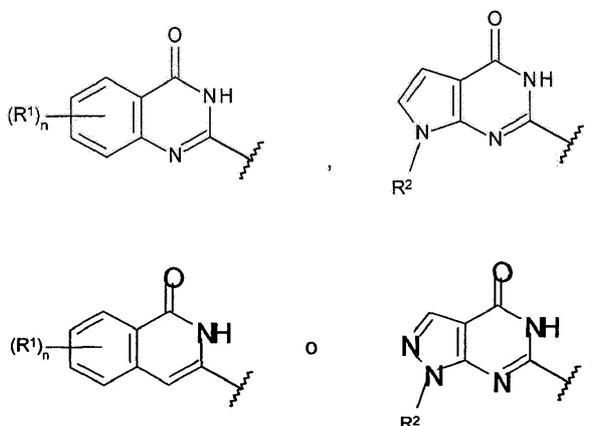
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la que

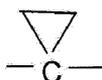
5 Z indica



W indica CH<sub>2</sub> o C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

Q indica C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], CH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

10



u -O-,

R indica CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH o N(CH<sub>3</sub>),

Y indica Ar o Het,

R<sup>1</sup> indica H, F o CH<sub>3</sub>,

15 R<sup>2</sup> indica H o CH<sub>3</sub>,

Ar indica fenilo, que no está sustituido, o mono, di o trisustituido con Hal, CN, A, OR<sup>3</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>3</sup> y/o CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>,

Het indica pirazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o mono o disustituido con Hal, CN, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub> y/o (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>

20 A indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH y/o CH<sub>2</sub> no adyacentes pueden reemplazarse por átomos de N u O y en el que 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F, Cl y/u OH,

R<sup>3</sup> indica H o alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,

Hal indica F, Cl, Br o I,

25 m indica 0, 1 o 2,

n indica 0, 1 o 2,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

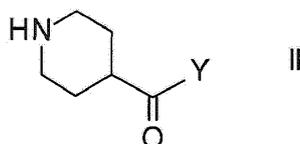
N.º	Nombre
"C1"	2-{2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona
"C2"	2-((S)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C3"	2-((R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C4"	2-((S)-4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-metil-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C5"	2-((R)-4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-metil-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C6"	6-Fluoro-8-metil-2-((S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C7"	6-Fluoro-8-metil-2-((R)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C8"	2-((S)-3-Metil-2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C9"	2-((R)-3-Metil-2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-butil)-3H-quinazolin-4-ona
"C10"	2-((S)-4-Metil-2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-pentil)-3H-quinazolin-4-ona
"C11"	2-((R)-4-Metil-2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-pentil)-3H-quinazolin-4-ona
"C12"	2-(1-[2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-ciclopropilmetil)-3H-quinazolin-4-ona
"C16"	2-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C17"	2-[2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C18"	2-[4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C19"	2-[4-[4-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-7-metil-3,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona
"C20"	6-[2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil]-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C21"	6-[4-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C22"	6-[4-[4-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil]-1-metil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona
"C23"	2-[2-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C24"	2-[2-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C25"	2-[2-[4-(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C26"	6,8-Difluoro-2-[2-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C27"	6,8-Difluoro-2-[2-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C28"	6,8-Difluoro-2-[2-[4-(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etoximetil]-3H-quinazolin-4-ona
"C32"	Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C33"	Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C34"	Éster metílico del ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C35"	Ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C36"	Éster metílico del ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico

"C37"	Ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C38"	Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico
"C39"	Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico
"C40"	Éster metílico del ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico
"C41"	Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-2-metil-benzoico
"C42"	Éster metílico del ácido 3-{1-[(R)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C43"	Éster metílico del ácido 3-{1-[(S)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C44"	Ácido 3-{1-[(R)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C45"	Ácido 3-{1-[(S)-3-metil-4-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C46"	Ácido 3-{1-[(R)-4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C47"	Ácido 3-{1-[(S)-4-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-3-metil-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C48"	2-{4-[4-(4-Dimetilaminometil-benzoil)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona
"C49"	3-{2,2-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-isoquinolin-1-ona
"C50"	3-{(S)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-isoquinolin-1-ona
"C51"	3-{(R)-2-Metil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-2H-isoquinolin-1-ona
"C52"	Ácido 4-{1-[3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico
"C53"	Ácido 3-{1-[3,3-dimetil-4-(1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il)-butiril]-piperidin-4-carbonil}-benzoico

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1-2 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

5 un compuesto de fórmula II



en la que Y tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar

con un compuesto de fórmula III

10  $Z-W-Q-R-C(=O)-L$  III

en la que Z, W, Q y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y L indica Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de manera reactivamente funcional,

y/o

una base o ácido de fórmula I se convierte en una de sus sales.

15 4. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Compuestos para su uso de fórmula I según la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones, para el tratamiento y/o la prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.
- 5 6. Compuestos para su uso según la reivindicación 5 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, pecho, huesos, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, uterino, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, ganglios linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores sanguíneos.
- 10 7. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.
8. Conjunto (kit) que consiste en envases separados de
- 15 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo mezclas del mismo en todas las razones, y
- (b) un cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.
9. Compuestos seleccionados del grupo

"C13"	2-{3,3-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona
"C14"	2-{1,1-Dimetil-4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-il]-4-oxo-butil}-3H-quinazolin-4-ona
"C15"	2-[4-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-1,1-dimetil-4-oxo-butil]-3H-quinazolin-4-ona
"C29"	[2-(4-Oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"C30"	Metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"C31"	Metil-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)-etil]-amida del ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-1-carboxílico

y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las razones.