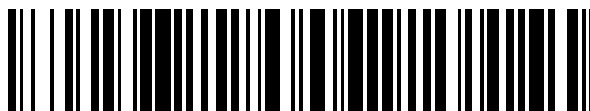


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 858**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/EP2014/000169**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14117920**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14701145 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2951179**

54 Título: **Derivados de espiroquinazolinona y su uso como moduladores alostéricos positivos de mglur4**

30 Prioridad:

04.02.2013 US 201361760367 P

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

30.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUGGER, NADIA;
HODOUS, BRIAN, L.;
SUTTON, AMANDA, E.;
POTNICK, JUSTIN;
JOHNSON, THERESA, L.;
RICHARDSON, THOMAS, E.;
HAXELL, THOMAS FRANCIS NELSON;
DORSEY, JAMES, M. y
FOGLESONG, ROBERT, JAMES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 796 858 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 espiroquinazolinona y su uso como moduladores alostéricos positivos de mglur4

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de espiroquinazolinona como moduladores alostéricos positivos para modular el receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 4 (mGluR4) y/o alterar el nivel de glutamato o la señalización glutamatérgica.

10

Técnica previa

El glutamato es el principal aminoácido transmisor del sistema nervioso central (SNC) de mamíferos. El glutamato tiene un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, como el aprendizaje o la memoria, aunque también en la percepción sensorial, desarrollo de plasticidad sináptica, control motor, respiración y regulación de la función cardiovascular. Adicionalmente, el glutamato está en el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas diferentes, donde se produce un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

15

El glutamato media en la neurotransmisión sináptica a través de la activación de los canales receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), en concreto los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la transmisión excitatoria rápida (Nakanishi y cols., (1998) *Brain Res. Rev.*, 26:230-235).

20

Además, el glutamato activa los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), lo que tiene un papel más modulador que contribuye al reajuste de la eficacia sináptica. Los mGluR son receptores acoplados a proteína G (GPCR) con siete dominios transmembrana y pertenecen a la familia 3 de GPCR, junto con receptores sensibles al calcio, GABA_B y feromonas. La familia de mGluR está compuesta por ocho miembros que se clasifican en tres grupos (el grupo I que comprende mGluR1 y mGluR5; el grupo II que comprende mGluR2 y mGluR3; el grupo III que comprende mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) según su homología de secuencia, el perfil farmacológico y la naturaleza de las cascadas de señalización intracelular activadas (Schoepp y cols., (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431-1476).

25

30

El glutamato activa los mGluR mediante su unión al dominio amino terminal extracelular grande del receptor, denominado en este documento «sitio de unión ortostérico». Esta activación induce un cambio conformacional del receptor que da lugar a la activación de la proteína G y de las vías de señalización intracelular.

35

En el sistema nervioso central, los receptores mGluR4 se expresan más intensamente en la corteza del cerebelo, los ganglios basales, los núcleos de relevo sensorial del tálamo y el hipocampo (Bradley y cols., (1999) *Journal of Comparative Neurology*, 407:33-46; Corti y cols., (2002) *Neuroscience*, 1 10:403-420). El subtipo mGluR4 está conjugado negativamente con la adenilato ciclasa vía activación de la proteína G α o, se expresa principalmente en terminales presinápticas, funcionando como autorreceptor o heterorreceptor y la activación de mGluR4 lleva a una disminución en la liberación de transmisores a partir de las terminales presinápticas (Corti y cols., (2002) *Neuroscience*, 1 10:403-420; Millan y cols., (2002) *Journal of Biological Chemistry*, 277:47796-47803; Valenti y cols., (2003) *Journal of Neuroscience*, 23:7218- 7226).

40

Los agonistas ortostéricos de mGluR4 no son selectivos y activan los otros mGluR del grupo III (Schoepp y cols., (1999) *Neuropharmacology*, 38: 1431-1476). El agonista ortostérico del grupo III L-AP4 (L-2-amino-4-fosfonobutirato) era capaz de reducir las deficiencias motoras en modelos animales de enfermedad de Parkinson (Valenti y cols., (2003) *J. Neurosci.*, 23:7218-7226) y disminuir la excitotoxicidad (Bruno y cols., (2000) *J. Neurosci.*, 20:6413-6420) y parece que estos efectos están mediados por mGluR4 (Marino y cols., (2005) *Curr. Topics Med. Chem.*, 5: 885-895). Además de L-AP4, se ha demostrado que ACPT-1, otro agonista selectivo de los mGluR del grupo III, causaba una disminución dependiente de dosis y estructura en la catalepsia inducida por haloperidol y atenuaba la expresión del ARNm de proencefalina aumentada por haloperidol en el cuerpo estriado (Konieczny y cols., (2007) *Neuroscience*, 145:611-620). Adicionalmente, López y cols. (2007, *J. Neuroscience*, 27:6701-6711) han demostrado que infusiones bilaterales de ACPT-1 o L-AP4 en el globo pálido revertía por completo los déficits acinéticos graves producidos por lesiones 6-hidroxidopamina de las neuronas de dopamina de la vía nigroestriada en una tarea de tiempo de reacción sin que afecte al rendimiento de los controles. Además, se evitaba la reversión de la catalepsia inducida por haloperidol mediante ACPT-1 intrapalidal por la administración concomitante del antagonista selectivo de los receptores del grupo III (R5)-alfa-ciclopropil-4-fosfonofenilglicina. Los efectos opuestos producidos por la activación de mGluR del grupo III en la pars reticulata de la sustancia nigra (SNr) sugiere fuertemente una implicación de mGluR4, y no de otros subtipos de receptores mGluR, en la normalización de la actividad de los ganglios basales (López y col. 2007).

50

55

60

Estos resultados sugieren que, entre los subtipos de mGluR, se cree que mGluR4 es la diana farmacológica novedosa más interesante para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (para una revisión consultar Conn y cols. (2005) *Nature Review Neuroscience*, 6:787-798). Los síntomas de la enfermedad de Parkinson parecen ser debidos a un desequilibrio en las vías de salida directa e indirecta de los ganglios basales, y la reducción de la transmisión en la

sinapsis GABAérgica estriopallidal inhibitora en la vía indirecta puede dar lugar a un alivio de estos síntomas (Marino y cols., (2002) *Amino Acids*, 23: 185-191). El receptor mGluR4 es más abundante en las sinapsis estriopalidales que en las sinapsis estriónigrales, y su localización sugiere una función como heterorreceptor presináptico en las neuronas GABAérgicas (Bradley y cols., (1999) *Journal of Comparative Neurology*, 407:33-46) lo que sugiere que la activación selectiva o la modulación positiva de mGluR4 podría disminuir la liberación de GABA en esta sinapsis disminuyendo por tanto la salida de la ruta indirecta y reduciendo o eliminando los síntomas de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento clásico del Parkinsonismo típicamente implica el uso de levodopa combinado con carbidopa (SINEMET™ o benserazida (MADOPAR™). Los agonistas de dopamina como bromocriptina (PARLODEL™), lisurida y pergolida (CELANCE™) actúan directamente sobre los receptores de dopamina y también se utilizan para el tratamiento del Parkinsonismo. Estas moléculas tienen el mismo perfil de efectos adversos que la levodopa.

El resultado frecuente de la patología de la enfermedad de Parkinson (EP) es una degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la pars compacta de la sustancia negra (SNpc) que proyecta y libera dopamina en el cuerpo estriado. Los síntomas de la EP normalmente aparecen cuando más del 60 % de las neuronas de la SNpc ya han desaparecido. Esto da lugar a alteraciones profundas del movimiento como temblores en reposo, rigidez y agarrotamiento, disfunciones de la marcha y del control del equilibrio y demencia que deterioran drásticamente la calidad de vida del paciente y de su familia.

Los tratamientos actuales tienen como objetivo sustituir la dopamina perdida o mimetizar sus efectos proporcionando de forma crónica a los pacientes el precursor de dopamina L-DOPA, inhibidores de las enzimas que catabolizan la dopamina (inhibidores de MAO) o agonistas directos de los receptores de dopamina. Aunque estos tratamientos tienen una eficacia relativamente probada para el control de los síntomas principales de la EP, su administración prolongada se asocia con efectos adversos graves. Por ejemplo, la eficacia de L-DOPA tras algunos años de tratamiento tiende invariablemente a disminuir en intensidad y estabilidad lo que lleva a periodos desiguales de mal y buen control de los síntomas (efecto *on-off*) que requiere un aumento de la dosis. Además, la administración prolongada de dosis elevadas de L-DOPA se asocia con la aparición de movimientos involuntarios (discinesia) que normalmente se resuelven combinando una reducción de la dosis de L-DOPA con otros fármacos dopaminérgicos. Sin embargo, el suministro masivo de dopamina en el cerebro también se ha asociado con trastornos psiquiátricos, como depresión, síntomas psicóticos, conductas obsesivas, trastornos del sueño, etc. Finalmente, ninguno de los compuestos de la farmacopea actual para la EP ha mostrado actividad neuroprotectora que retrasaría la progresión de la enfermedad. Por tanto, para abordar esta importante necesidad médica no cumplida, son necesarios esfuerzos para desarrollar nuevos tratamientos para la EP que vayan dirigidos a los sistemas neuroquímicos posteriores a la propia dopamina.

El control de los movimientos por la dopamina en sujetos sanos sigue un patrón complejo de los sistemas neuroquímicos y de interacciones de las estructuras cerebrales (Wichmann y DeLong, 2003, *Adv Neurol* 91:9-18). Los ganglios basales que están compuestos principalmente de la sustancia negra (SN) y el cuerpo estriado y el complejo talámico constituyen la piedra angular de estas interacciones. La cápsula interna del globo pálido (GPi) y la pars reticulata de la SN (SNpr) cumplen las funciones de relevo entre las áreas corticales que controlan directamente los movimientos y los propios ganglios basales. GPi y SNpr reciben ambos una conexión directa inhibitora (vía directa) y una entrada indirecta excitadora (vía indirecta) desde los ganglios basales. Ambas vías están moduladas por dopamina con valencia opuesta de modo que se estimula la vía directa mientras que la vía indirecta está inhibida por la dopamina. En consecuencia, en el cerebro enfermo, la falta de dopamina produce una disregulación de la actividad de salida de las vías directa e indirecta. En especial, la vía indirecta se sobreactiva, lo que se refleja en un aumento de la liberación de GABA liberada en el segmento externo del globo pálido (GPe). Por consiguiente, la liberación de glutamato está aumentada en la pars compacta de la SN (SNpc), GPi y SNpr. Se considera que estas distorsiones del equilibrio de neurotransmisión en las vías directa e indirecta tienen como resultado anomalías del control del movimiento y la precipitación de la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas. El análisis detallado de estas vías proporcionó conocimientos sobre la posibilidad de dirigirse a las vías neuroquímicas posteriores a la dopamina para restablecer su función en el cerebro con EP sin interferir directamente con esta. En especial, se ha demostrado que los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) modulan la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Específicamente, se ha demostrado que el subtipo 4 de mGluR (mGluR4) expresado predominantemente en áreas discretas del cerebro amortigua las neurotransmisiones de glutamato y GABA en las sinapsis del núcleo subtalámico (STN) - SNpc (Valenti O y cols., 2005, *J Pharmacol Exp Ther* 313:1296-1304) y cuerpo estriado - GPe (Valenti O y cols., 2003, *J Neurosci* 23:7218-7226.), respectivamente. Los resultados sugieren que la inhibición se consigue a través de mecanismos presinápticos que proporcionan una confirmación funcional de la localización de receptores presinápticos observada (Corti y cols., 2002, *Neuroscience* 110:403-420; Schoepp, 2001, *J Pharmacol Exp Ther* 299:12-20).

Adicionalmente, los análisis del comportamiento confirmaron los efectos beneficiosos de la estimulación de mGluR4 en modelos en rata de EP crónica y aguda. Por ejemplo, el comportamiento cataléptico observado tras la administración de haloperidol y la inmovilidad inducida por reserpina se revertían ambos con el modulador alostérico positivo (MAP) VU0155041 (Niswender y cols., 2008, *Mol Pharmacol* 74:1345-1358). Ambos modelos mimetizan las características clave de la enfermedad humana que son rigidez y acinesia, respectivamente. Finalmente, se cree que el aumento de la liberación de glutamato participa, al menos en parte, en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas restantes empeorando de este modo la afección y reduciendo la eficacia del tratamiento. Por tanto, el modulador

alostérico positivo (MAP) de mGluR4 PHCCC, que reduce la liberación de glutamato, también protege a las neuronas de una degeneración adicional en ratas tratadas con la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA) que destruye de forma selectiva las neuronas dopaminérgicas (Vernon 2009, J Neurosci 29: 12842-12844). Aunque estos resultados sugieren que la estimulación de mGluR4 tiene un mayor potencial para aliviar los síntomas de la EP en el paciente y proporcionar neuroprotección a las neuronas restantes.

Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúen sobre mGluR es identificar moléculas que actúen a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante su unión a un sitio diferente al sitio de unión ortostérico altamente conservado.

Recientemente han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta alternativa atractiva. Se han descubierto moléculas de este tipo para mGluR1, mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 y mGluR8 (Knoflach F. y cols. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98: 13402-13407; Johnson M.P. y cols., (2002) Neuropharmacology, 43:799-808; O'Brien J.A. y cols., (2003) Mol. Pharmacol., 64:731-740; Johnson M.P. y cols., (2003) J. Med. Chem., 46:3189-3192; Marino M.J. y cols., (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673; Mitsukawa y cols., (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102(51): 18712-18717; Wilson J. y cols., (2005) Neuropharmacology, 49:278; para una revisión consultar Mutel V., (2002) Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1-8; Kew J.N., (2004) Pharmacol. Ther., 104(3):233-244; Johnson M.P. y cols., (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881 -887; recientemente Ritzen A., Mathiesen, J.M. y Thomsen C, (2005) Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 97:202-213).

En particular, se han descrito moléculas como moduladores alostéricos positivos de mGluR4 (Maj y cols., (2003) Neuropharmacology, 45:895-906; Mathiesen y cols., (2003) British Journal of Pharmacology, 138: 1026-1030). Se ha demostrado que estas moléculas se han caracterizado en sistemas *in vitro*, así como en cortes de cerebro de rata donde potenciaban el efecto de L-AP4 inhibiendo la transmisión de las sinapsis estriatopalidales. Estos compuestos no activan el receptor por sí solos (Marino y cols., (2003) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673). En su lugar, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato o al agonista ortostérico del grupo III L-AP4 que por sí mismo induce una respuesta mínima.

Se ha demostrado que PHCCC (N-fenil-7-(hidroxiimino)ciclopropa[6]cromen-la-carboxamida), un modulador alostérico positivo de mGluR4 no activo en otros mGluR (Maj y cols. (2003) Neuropharmacology, 45:895-906), es eficaz en modelos animales de enfermedad de Parkinson, representando por tanto una posible nueva estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson, así como para otras enfermedades y alteraciones motoras (Marino y cols., (2003) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100: 13668-13673), neurodegeneración en enfermedad de Parkinson (Marino y cols., (2005) Curr. Topics Med. Chem., 5:885-895; Valenti y cols., (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther., 313: 1296-1304; Vernon y cols., (2005) Eur. J. Neurosci., 22: 1799-1806, Battaglia y cols., (2006) J. Neurosci., 26:7222-7229) y neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer o debido a injuria isquémica o traumática (Maj y cols., (2003) Neuropharmacology, 45:895-906).

También se ha demostrado que PHCCC es activo en un modelo animal de ansiedad (Stachowicz y cols., (2004) Eur. J. Pharmacol., 498: 153-156). Previamente, se ha demostrado que ACPT-1 produce un efecto anticonflicto dependiente de dosis tras la administración intrahipocámpica y efectos similares a los antidepresivos en ratas tras la administración intracerebroventricular (Tatarczynska y cols., (2002) Pol. J. Pharmacol., 54(6):707-710). Más recientemente, también se ha demostrado que ACPT-1 tiene efectos similares a los ansiolíticos en la hipertermia inducida por estrés, en la prueba del laberinto elevado en ratones y en la prueba de conflicto de Vogel en ratas cuando se inyecta por vía intraperitoneal (Stachowicz y cols., (2009) Neuropharmacology, 57(3): 227-234).

La activación de los receptores de mGluR4 que se expresan en las células α y β de los islotes de Langerhans inhibe la secreción de glucagón. Las moléculas que activan o potencian la actividad agonista de estos receptores pueden suponer un tratamiento eficaz para la hiperglucemia, uno de los síntomas de la diabetes de tipo 2 (Uehara y cols., (2004) Diabetes, 53:998-1006).

La quimioquina [beta] RANTES tiene una función importante en la inflamación neuronal y se ha implicado en la fisiopatología de la esclerosis múltiple. La activación de los mGluR del grupo III con L-AP4 reducía la síntesis y la liberación de RANTES en astrocitos naturales en cultivo, mientras que la capacidad de L-AP4 para inhibir RANTES se veía disminuida en gran medida en cultivos de astrocitos de ratones que no expresaban mGluR4 (Besong y cols., (2002) Journal of Neuroscience, 22:5403-5411). Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para los trastornos neuroinflamatorios del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

En los tejidos relacionados con el gusto se expresan dos variantes diferentes del receptor mGluR4 que pueden funcionar como receptores de la sensación gustativa umami (Monastyrskaya y cols., (1999) Br. J Pharmacol., 128: 1027-1034; Toyono y cols., (2002) Arch. Histol. Cytol., 65:91-96). Por tanto, los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser útiles como agentes del gusto, saborizantes, agentes potenciadores del sabor o aditivos alimenticios.

Existen evidencias anatómicas de que la mayoría de las terminaciones aferentes vagales que inervan el músculo gástrico expresan mGluR del grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) y transportan de forma activa receptores a sus terminaciones periféricas (Page y cols., (2005) *Gastroenterology*, 128:402-10). Recientemente se demostró que la activación de los mGluR del grupo III periféricos inhibía la sensibilidad mecánica de las terminaciones aferentes vagales *in vitro*, lo que podía traducirse en una reducción del desencadenamiento de las relajaciones transitorias del esfínter inferior del esófago y del reflujo gastroesofágico *in vivo* (Young y cols., (2008) *Neuropharmacol.*, 54:965-975). El marcaje de mGluR4 y mGluR8 era abundante en las terminaciones aferentes vagales gástricas en el ganglio nodoso, en sus puntos de terminación en el núcleo del tracto solitario y en las neuronas motoras vagales gástricas. Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), los trastornos esofágicos inferiores y los trastornos gastrointestinales.

Dentro de los mGluR del grupo III, hasta el momento se han descrito ejemplos de moduladores alostéricos para los mGluR de subtipo 4 (mGluR4). PHCCC, MPEP y S1B1893 (Maj M y cols., *Neuropharmacology*, 45(7), 895-903, 2003; Mathiesen JM y cols., *Br. J. Pharmacol.* 138(6), 1026-30, 2003) fueron los primeros que se describieron en 2003. Más recientemente, se han publicado en la literatura moduladores alostéricos positivos más potentes (Niswender CM y cols. *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008; Niswender CM y cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett* 18(20), 5626-30, 2008; Williams R y cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(3), 962-6, 2009; Engers DW y cols., *J. Med. Chem.* 27 de mayo, 2009) y en dos publicaciones de patente se describen familias de compuestos amido y heteroaromáticos (WO 2009/010454 y WO 2009/010455).

En numerosos estudios ya se han descrito las posibles aplicaciones de los moduladores de mGluR en neuroprotección (véase Bruno V y cols., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21 (9), 1013-33, 2001 para revisión). Por ejemplo, compuestos antagonistas de los mGluR del grupo I mostraron interesantes resultados en modelos animales en el tratamiento de la ansiedad y las lesiones neuronales postisquémicas (Pile A y cols., *Neuropharmacology*, 43(2), 181-7, 2002; Meli E y cols., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73(2), 439-46, 2002), agonistas de mGluR del grupo II mostraron mejores resultados en modelos animales para el Parkinson y la ansiedad (Konieczny J y cols., *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 358(4), 500-2, 1998).

Los moduladores de mGluR del grupo III mostraron resultados positivos en varios modelos animales de esquizofrenia (Paiucha-Poniewiera A y cols., *Neuropharmacology*, 55(4), 517-24, 2008) y dolor crónico (Goudet C y cols., *Pain*, 137(1), 12-24, 2008; Zhang HM y cols., *Neuroscience*, 158(2), 875-84, 2009).

También se demostró que los receptores mGluR del grupo III ejercen las acciones excitotóxicas de la homocisteína y el ácido homocisteico que contribuyen a la patología neuronal y la inmunosenescencia que se producen en la enfermedad de Alzheimer (Baldyrev AA y Johnson P, *J. Alzheimers Dis.* 1 (2), 219-28, 2007).

Además, los moduladores de mGluR del grupo III mostraron prometedores resultados en modelos animales de Parkinson y neurodegeneración (Conn J y cols., *Nat Rev. Neuroscience*, 6(10), 787-98, 2005 para revisión; Vernon AC y cols., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 320(1), 397-409, 2007; López S y cols., *Neuropharmacology*, 55(4), 483-90, 2008; Vernon AC y cols., *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008). Además se demostró con ligandos selectivos que el subtipo de mGluR implicado en estos efectos antiparkinsonianos y neuroprotectores era mGluR4 (Marino MJ y cols., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(23), 13668-73, 2003; Battaglia G y cols., *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006; Niswender CM y cols., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008).

También se demostró que los moduladores de mGluR4 ejercían actividad ansiolítica (Stachowicz K y cols., *Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004) y acciones antidepresivas (Palucha A y cols., *Neuropharmacology* 46(2), 151-9, 2004; Klak K y cols., *Amino Acids* 32(2), 169-72, 2006).

Además, también se demostró que mGluR4 está implicado en la inhibición de la secreción de glucagón (Uehara S., *Diabetes* 53(4), 998-1006, 2004). Por tanto, los moduladores alostéricos ortostéricos o positivos de mGluR4 presentan potencial para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 a través de su efecto hipoglucémico.

Por otra parte, se ha demostrado que mGluR4 se expresa en una línea celular de cáncer de próstata (Pessimissis N y cols., *Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) o carcinoma colorrectal (Chang HJ y cols., *CIL Cancer Res.* 11 (9), 3288-95, 2005) y se ha demostrado que su activación con PHCCC inhibe el crecimiento de meduloblastomas (Iacoveilli y cols., *J. Neurosci.* 26(32) 8388-97, 2006), por tanto, los moduladores de mGluR4 pueden tener también un posible papel en el tratamiento de cánceres.

Finalmente, se demostró que los receptores del gusto umami expresados en los tejidos relacionados con el gusto eran variantes del receptor mGluR4 (Eschle BK, *Neuroscience*, 155(2), 522-9, 2008). Como consecuencia, los moduladores de mGluR4 también pueden ser útiles como agentes del gusto, saborizantes, potenciadores del sabor o aditivos alimenticios.

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

Shetty BV y cols. (J. Med. Chem. 1970, 13(5): 886-895) describen la síntesis de actividad de determinados (espiro)quinazolinsulfonamidas.

Hirose N y cols. (Chem Pharm Bull 1973, 21(5): 1005-1013) describen estudios con derivados espiro-cicloalcano-quinazolina.

5 En el documento US 3 714 093 se describen derivados espiro-heterocicloalquil-quinazolina.

Yamato M y cols. (Chem Pharm Bull 1980, 28(9): 2623-2628) describen la reacción de derivados espiro-piperidin-quinazolina con anhídridos de ácido.

Yamato M y cols. (Chem Pharm Bull 1981, 29(12): 3494-3498) describen la síntesis y la relación entre estructura y función de derivados espiro-isocroman-piperidina.

10 Takai H y cols. (Chem Pharm Bull 1985, 33(3): 1116-1128) describen la síntesis de derivados (espiro)2-oxoquinazolina como posibles fármacos antihipertensivos.

Yamato M y cols. (Heterocycles 1987, 26(1): 191-197) describen la reacción de derivados espiro-piperidin-quinazolina con ácido acético.

En el documento WO 2004/022554 se describen derivados de quinazolinona.

15 En el documento WO 2004/039780 se describen nuevos compuestos alquino con un efecto antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH) y medicamentos que contienen estos compuestos.

En el documento WO 2004/092169 se describen compuestos espiro-piperidina y sus usos medicinales.

Mustazza C y cols. (Chem Pharm Bull 2006, 54(5): 611-622) describen la síntesis y evaluación como ligandos de NOP de algunos derivados espiro-piperidin-quinazolina.

20 Jitsuoka M y cols. (Bioorg. Med. Chem. Let. 2008, 18: 5101-5106) describen la síntesis y evaluación de una clase de espiro-isobenzofuranona de agonistas inversos del receptor H3 de histamina.

En el documento WO 2008/102749 se describen compuestos heterocíclicos.

En el documento WO 2009/127609 se describen derivados espirocíclicos como inhibidores de la histona desacetilasa.

25 Wang XS y cols. (J. Comb. Chem. 2010, 12: 417-421) describen la síntesis combinatoria de derivados de quinazolinona 2,2-disustituidos.

En el documento WO 2010/008521 se describen moduladores de la acetilcoenzima A carboxilasa y métodos para su uso.

En el documento WO 2010/094120 se describen nuevos compuestos espiro útiles como inhibidores de la estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa.

30 Chen G y cols. (Med. Chem. Commun. 2011, 2: 315-320) describen inductores de autofagia celular basados en difenilbutilpiperidina.

En el documento EP 2 311 840 se describen derivados espirocíclicos como inhibidores de la histona desacetilasa.

En el documento WO 2011/047481 se describen nuevos compuestos espiro útiles como inhibidores de la estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa.

35 En el documento WO 2011/143444 se describen inductores de autofagia de difenilbutilpiperidina.

Sharma M y cols. (J. Org. Chem. 2012, 77: 929-937) describen un protocolo levemente catalizado con cloruro cianúrico para la síntesis de derivados de espiroquinazolinona con actividad biológica.

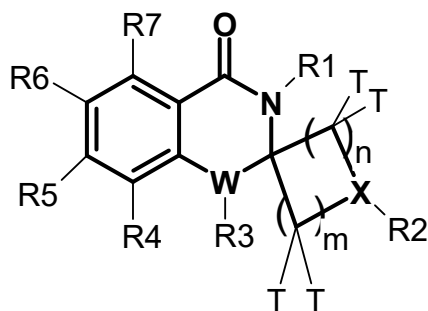
En el documento WO2011/100607 se describen compuestos pirazolopiridina, pirazolopirazina, pirazolopirimidina, pirazolotiofeno y pirazolotiazol que son útiles como moduladores alostéricos de mGluR4.

40 La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica relevante previa a esta solicitud.

45 Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos derivados de espiroquinazolinona.

50 El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos de fórmula (I)



(I)

donde:

- W indica N, O o CH;
- 5 X indica N o CH;
- R1 indica cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;
- 10 R2 indica $(NY)_p$ -alquilo, $(NY)_p$ -cicloalquilo, $(NY)_p$ -cicloalquilalquilo, $(NY)_p$ -heterociclilo, $(NY)_p$ -heterocicilalquilo, $(NY)_p$ -arilo, $(NY)_p$ -arilalquilo, $(NY)_p$ -heteroarilo, $(NY)_p$ -heteroarilalquilo, $(NY)_p$ -C(O)-alquilo, $(NY)_p$ -C(O)-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)-alquil-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)-alquil-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)-arilo, $(NY)_p$ -C(O)-alquil-arilo, $(NY)_p$ -C(O)-heteroarilo, $(NY)_p$ -C(O)-alquil-heteroarilo, $(NY)_p$ -C(O)O-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)O-alquil-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)O-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)O-alquil-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)O-arilo, $(NY)_p$ -C(O)O-alquil-arilo, $(NY)_p$ -C(O)O-heteroarilo, $(NY)_p$ -C(O)O-alquil-heteroarilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-alquilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-alquil-cicloalquilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-alquil-heterociclilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-arilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-alquil-arilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-heteroarilo, $(NY)_p$ -C(O)NH-alquil-heteroarilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-alquilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-cicloalquilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-alquil-cicloalquilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-heterociclilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-alquil-heterociclilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-arilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-alquil-arilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-heteroarilo, $(NY)_p$ -S(O)₂-alquil-heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;
- 20 R3 si W es N o CH, R3 indica H o alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes; si W es O, R3 está ausente;
- R4 indica independientemente entre sí H, alquilo, arilo,
- 30 R6, R7 heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, C(O)-alquilo, C(O)-heterociclilo, S(O)₂-Y; donde alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;
- 35 R5 indica H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, C(O)-alquilo, C(O)-heterociclilo, S(O)₂-Y; donde alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;
- 40 T indica independientemente entre sí H, alquilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquilo, O-alquil-heterociclilo, alquil-NYY, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, S(O)₂-Y, S-alquilo; o dos sustituyentes T adyacentes pueden también formar junto con los átomos a los que están unidos cicloalquilo o heterociclilo;
- 45 Y indica independientemente entre sí H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquil-O-alquilo;
- n, m independientemente entre sí indican 1 o 2;
- 50 p indica independientemente entre sí 0 si X es N o indica independientemente entre sí 1 si X es CH;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

55 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I), donde:

n, m ambos indican 2;

60 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I), donde:

n, m ambos indican 1;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

X indica N;
p indica 0;

10 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

15 X indica CH;
p indica 1;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

20 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R1 indica arilo o heteroarilo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;

25 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

30 R1 indica ciclopropilo, fenilo, metil-fenilo, 1-metil-fen-4-ilo, 1-metil-fen-3-ilo, hidroxifenilo, 1-hidroxifen-2-ilo, 1-hidroxifen-3-ilo, 1-hidroxifen-4-ilo, metoxifenilo, 1-metoxifen-4-ilo, 1-metoxifen-3-ilo, 1-metoxifen-2-ilo, fluorofenilo, 1-fluorofen-4-ilo, fluoro-metoxifenilo, bromofenilo, 1-bromofen-4-ilo, cianofenilo, 1-cianofen-4-ilo, 1-metoxi-2-fluorofen-4-ilo, piridilo, piridin-3-ilo, metoxipiridilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, tiazolilo, tiazol-2-ilo, bencimidazolilo, bencimidazol-2-ilo, pirazolilo, pirazol-3-ilo, metilpirazolilo, 1-metil-3-pirazol-3-ilo, metilbenzofuranilo, 2-metil-benzofuran-5-ilo, dimetil-aminoetoxifenilo, 1,1-dimetil-aminoetoxifen-4-ilo, metoxi-etoxifenilo, 2-metoxi-etoxifen-4-ilo, clorofenilo, 1-clorofen-4-ilo, trifluorometoxifenilo, 1-trifluorometoxifen-4-ilo, trifluorometilfenilo, 1-trifluorometilfen-4-ilo, trifluorometil-clorofenilo, 1-trifluorometil-2-clorofen-4-ilo, trifluorometoxi-clorofenilo, 1-trifluorometoxi-2-clorofen-4-ilo, metil-sulfonilfenilo, 1-metil-sulfonilfen-4-ilo, metil-tiofenilo, metil-tiofen-4-ilo;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

45 En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

R2 indica metilo, etilo, propenilo, ciclopropilmetilo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, trifluorometoxifenilmetilo, clorofenilmetilo, clorofeniletilo, difluorofenilmetilo, cianofenilmetilo, hidroxifenilmetilo, piridilmetilo, fluoro-piridilmetilo, fluoro-fenilmetilo, fluoro-feniletilo, dimetil-fenilmetilo, metil-fenilmetilo, benzo[1,3]dioxolmetilo, metoxi-fenilmetilo, cloro-tiofenilmetilo, etil-fenilmetilo, dicloro-fenilmetilo, cloro-feniletilo, cloro-fenilpropilo, difluorofeniletilo, metil-pirrolilmetilo, metil-furanilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, bromo-tiazolilmetilo, metilpirazolilmetilo, difluoro-fenilpropilo, metil-tiazolilmetilo, metil-isooxazolilmetilo, [1,2,4]-oxadiazolilmetilo, metilimidazolilmetilo, imidazo-piridilmetilo, fluoro-fenilmetilo, trifluorometil-fenilmetilo, nitro-fenilmetilo, fenilmetiloxifenilmetilo, naftilmetilo, isobutil-fenilmetilo, isopropil-fenilmetilo, trifluoro-fenilmetilo, dicloro-fenil-carbonilo, fluoro-fenil-carbonilo, difluoro-fenil-trifluoroetilo, fluoro-fenil-trifluoroetilo, *terc*-butil-carbamato, difluoro-fenil-metil-amino, fenil-metil-amino, acetamida, trifluoro-acetamida, benzamida, fenilamino, metano-sulfonamida, benceno-sulfonamida, trifluorometil-benceno-sulfonamida, fenil-urea, metil-urea;

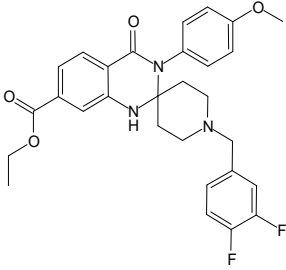
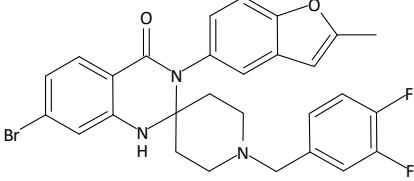
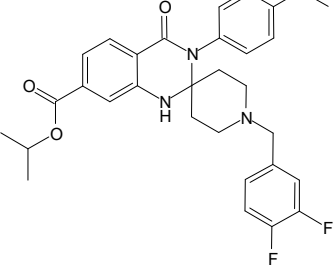
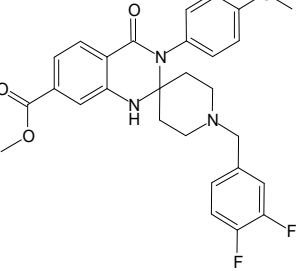
60 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

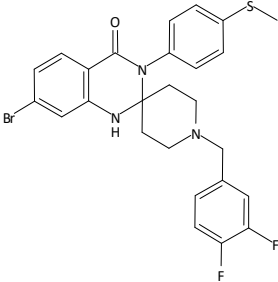
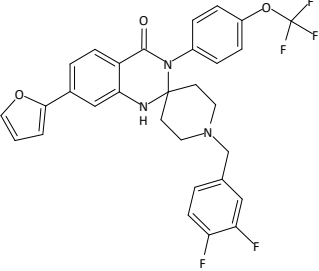
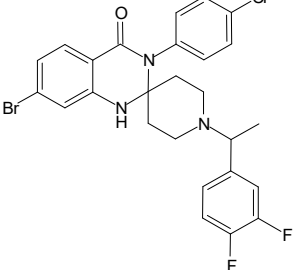
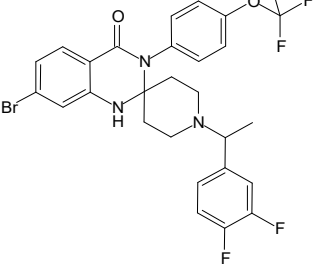
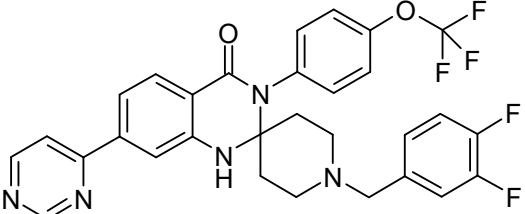
En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

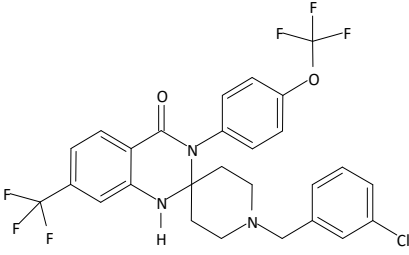
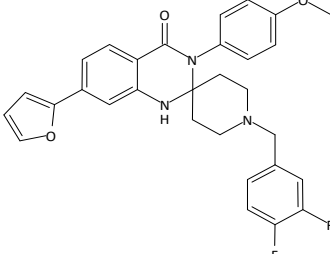
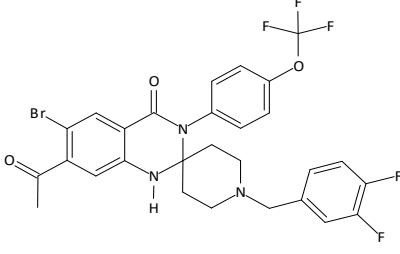
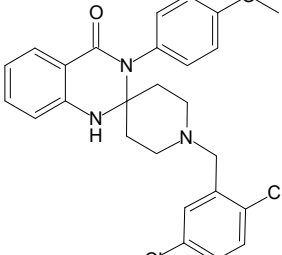
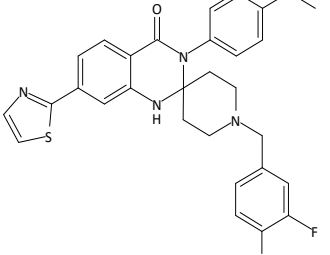
R3 si W es N o CH, indica H;

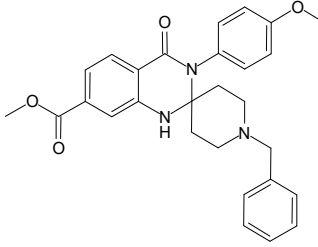
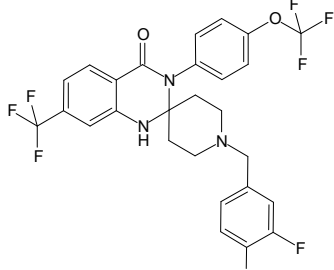
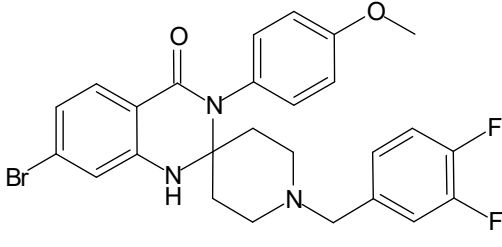
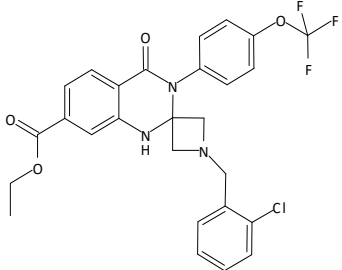
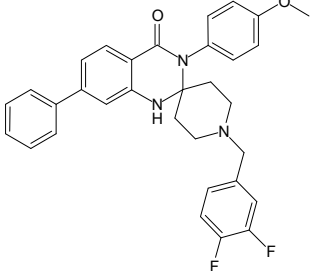
y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

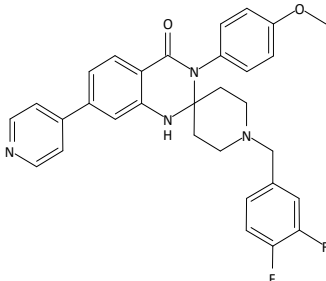
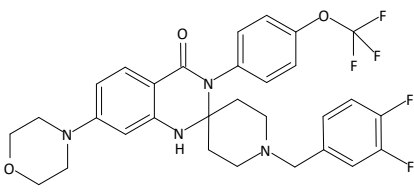
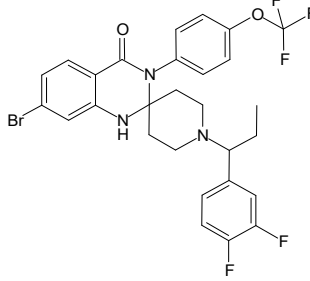
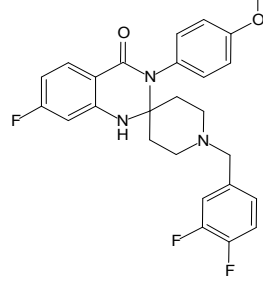
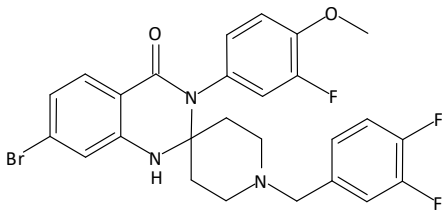
- 5 En otro aspecto, el objeto de la presente invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

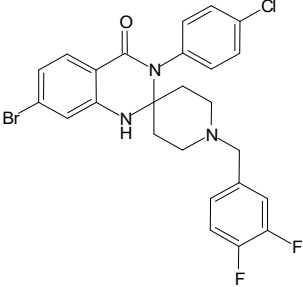
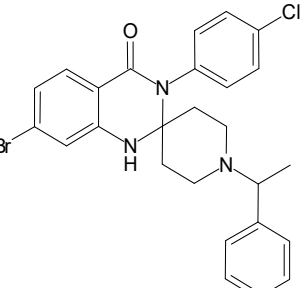
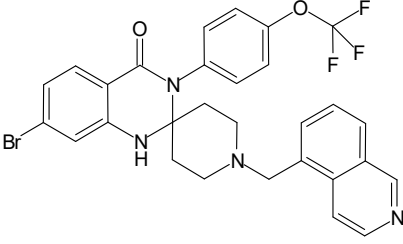
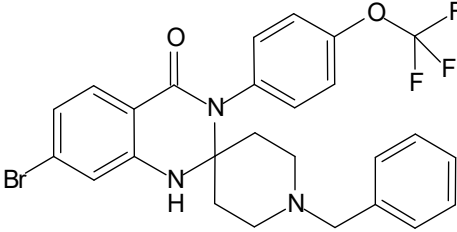
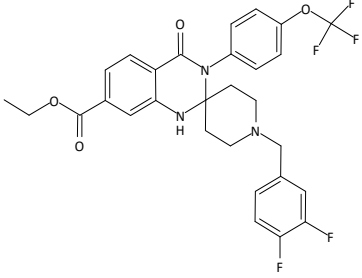
Compuesto N.º	Estructura química
1	
2	
3	
4	

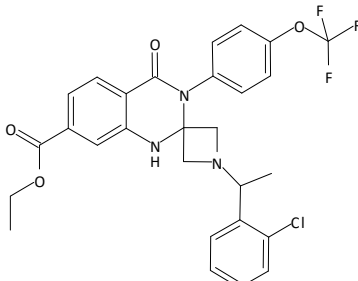
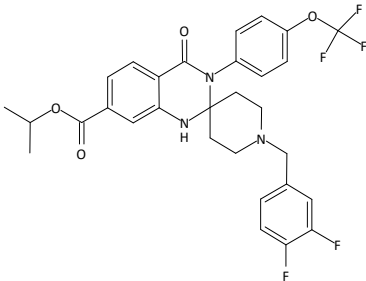
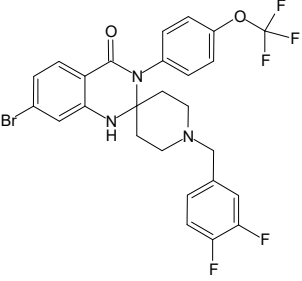
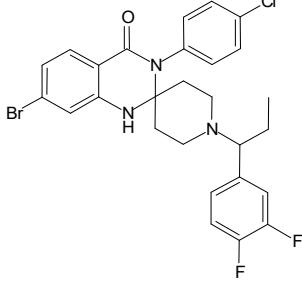
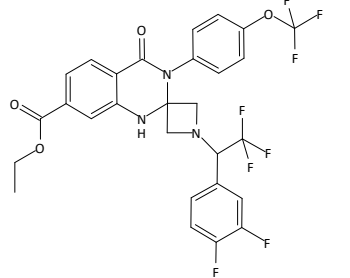
Compuesto N.º	Estructura química
5	
6	
7	
8	
9	

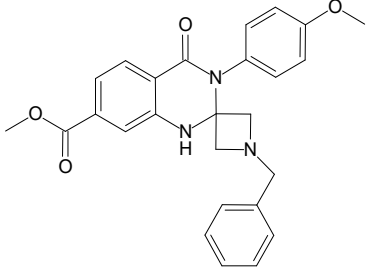
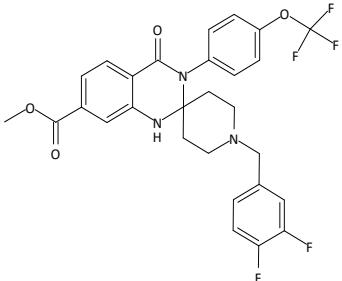
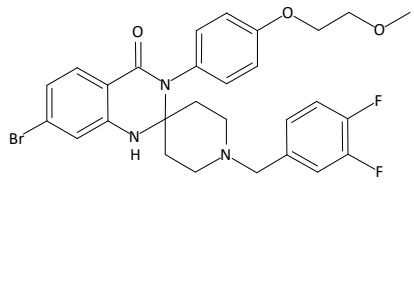
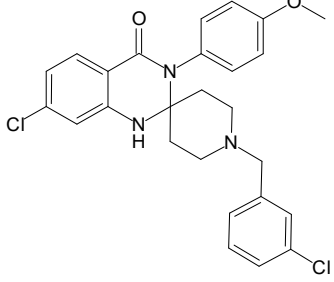
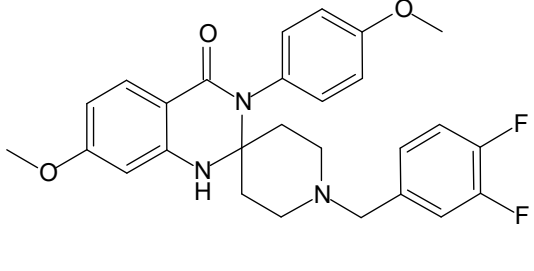
Compuesto N.º	Estructura química
10	 <chem>CC1=NC(=O)N(C1c2ccc(C(F)(F)F)cc2)N3CCN(C3Cc4ccc(Cl)cc4)OC(F)(F)F</chem>
11	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(c3ccc(C4=CC=CO4)cc3)N2)CCN(C2)Cc3cc(F)c(F)cc3</chem>
12	 <chem>CC(=O)c1ccc(N2C(=O)N(c3ccc(OC(F)(F)F)cc3)N2)C(Br)cc1N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C</chem>
13	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(c3ccccc3)N2)CCN(C2)Cc3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
14	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)N(c3cc4c(snn4)cc3)N2)CCN(C2)Cc3cc(F)c(F)cc3</chem>

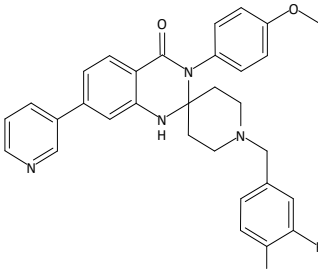
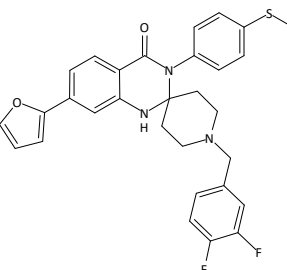
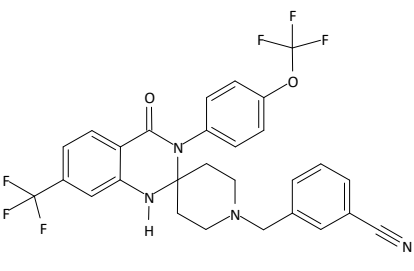
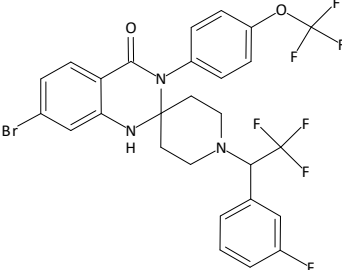
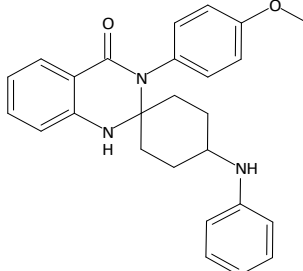
Compuesto N.º	Estructura química
15	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2N3CCN(C3Cc4ccccc4)C5=CC=C(C=C5)OC)C6=CC=C(C=C6)OC</chem>
16	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
17	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(C=C5)OC)C6=CC=C(C=C6)Br</chem>
18	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2N3CCN(C3Cc4cc(Cl)ccc4)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
19	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(C=C5)OC)C6=CC=C(C=C6)c7ccccc7</chem>

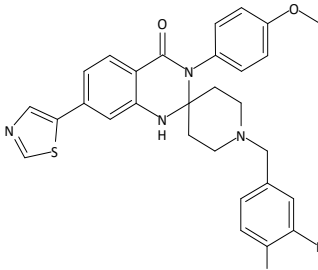
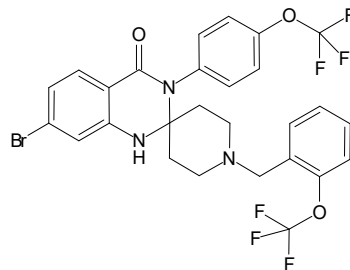
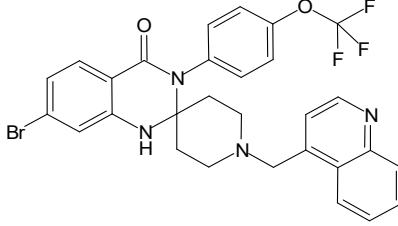
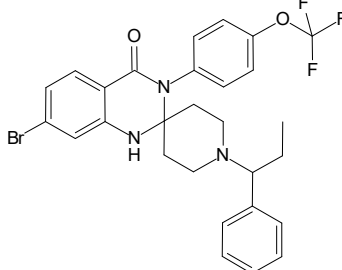
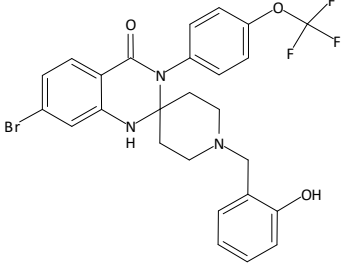
Compuesto N.º	Estructura química
20	
21	
22	
23	
24	

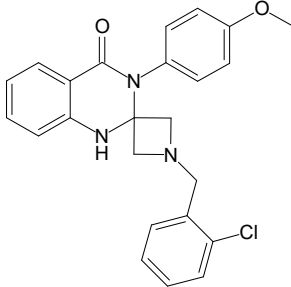
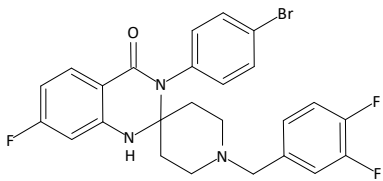
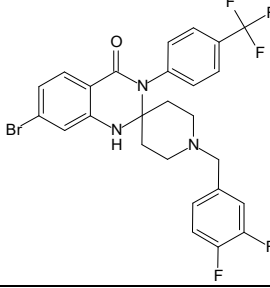
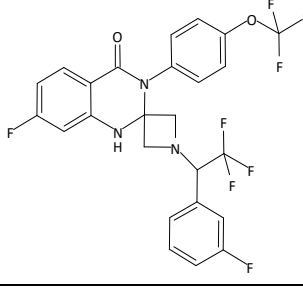
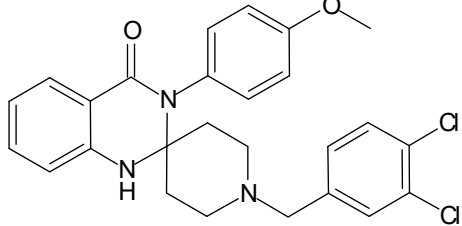
Compuesto N.º	Estructura química
25	
26	
27	
28	
29	

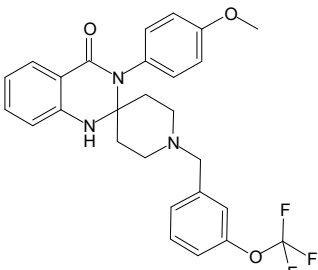
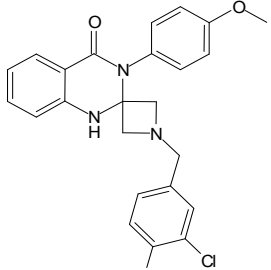
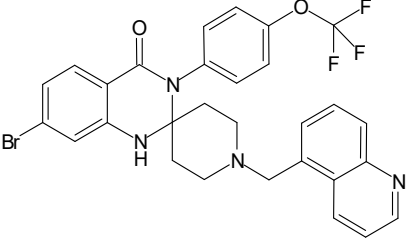
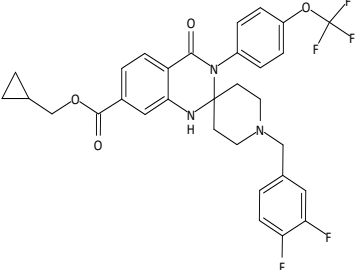
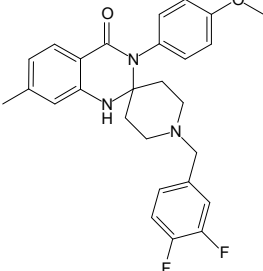
Compuesto N.º	Estructura química
30	
31	
32	
33	
34	

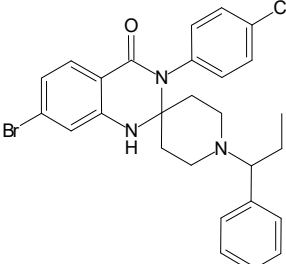
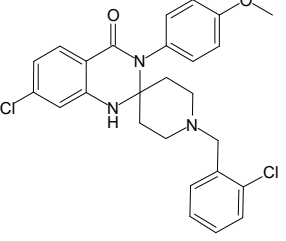
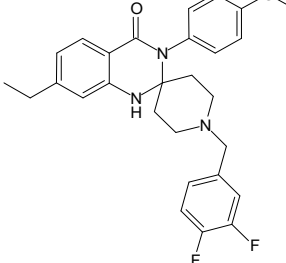
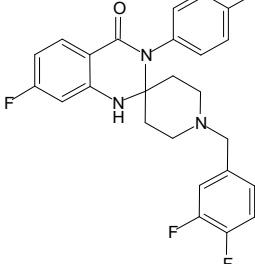
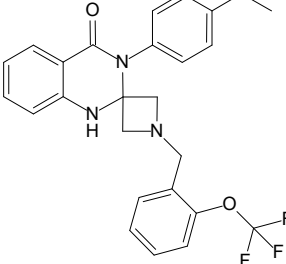
Compuesto N.º	Estructura química
35	
36	
37	
38	
39	

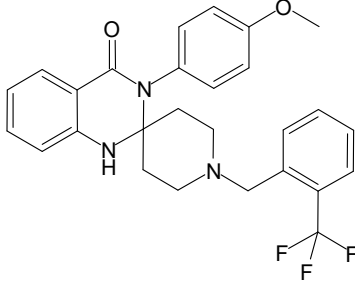
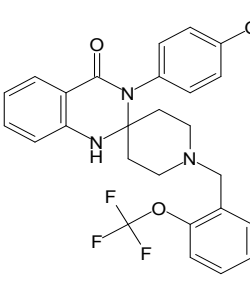
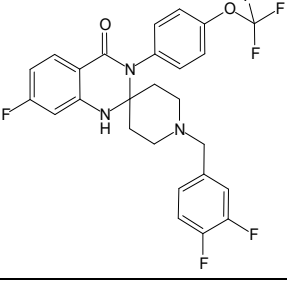
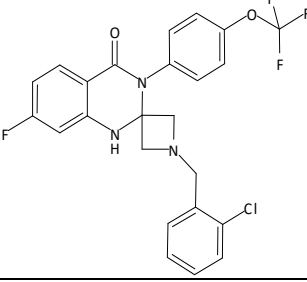
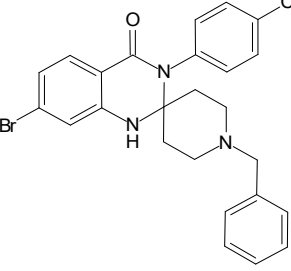
Compuesto N.º	Estructura química
40	
41	
42	
43	
44	

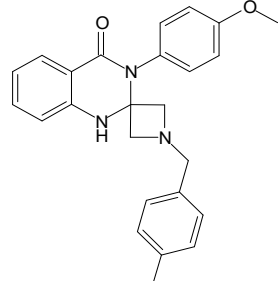
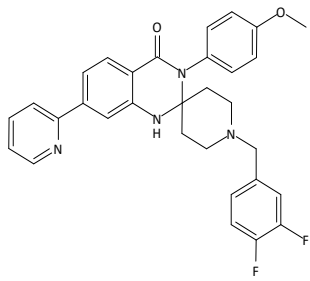
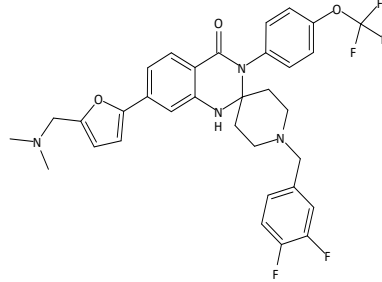
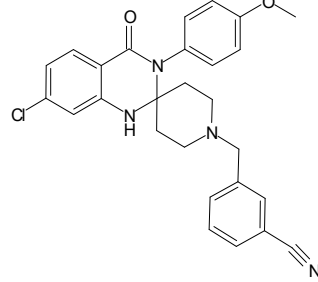
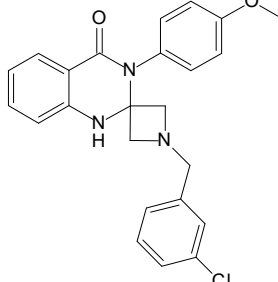
Compuesto N.º	Estructura química
45	 <chem>COc1ccc(cc1)N2CCN(C2Cc3cc(F)c(F)cc3)c4c5ccc(cc45)sc6nccs6</chem>
46	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc3c2cnc3N4CCN(C4Cc5cc(OC(F)(F)F)cc5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
47	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc3c2cnc3N4CCN(C4Cc5cnc6ccccc56)C7=CC=C(C=C7)OC(F)(F)F</chem>
48	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc3c2cnc3N4CCN(C4Cc5ccccc5)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>
49	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc3c2cnc3N4CCN(C4Cc5ccccc5O)C6=CC=C(C=C6)OC(F)(F)F</chem>

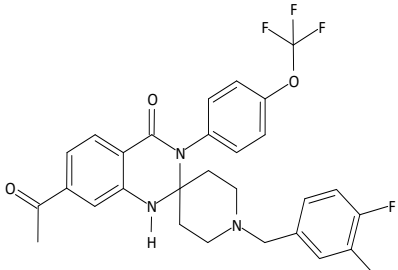
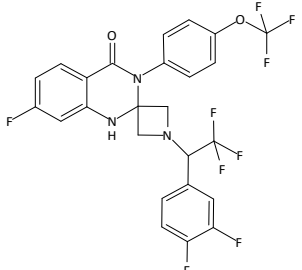
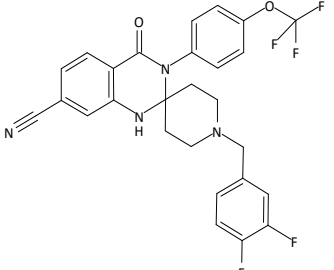
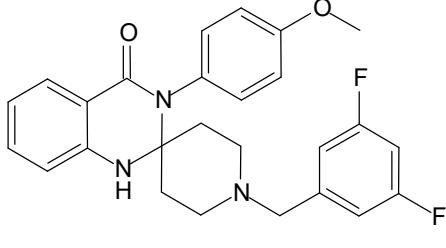
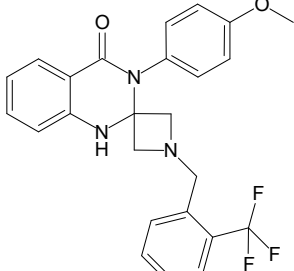
Compuesto N.º	Estructura química
50	
51	
52	
53	
54	

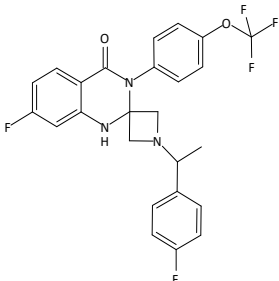
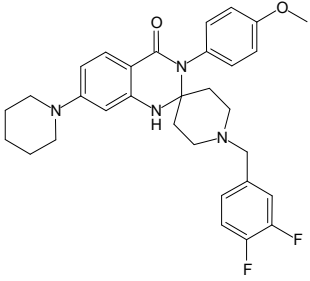
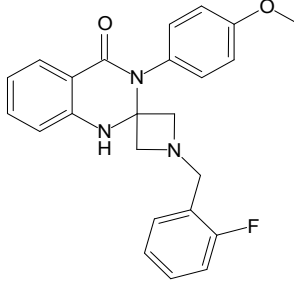
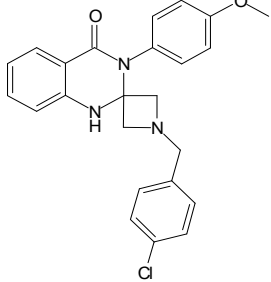
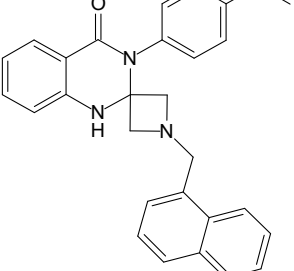
Compuesto N.º	Estructura química
55	
56	
57	
58	
60	

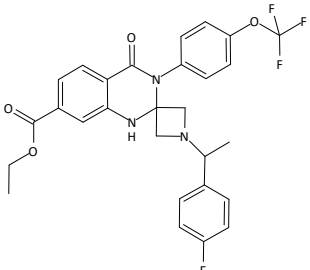
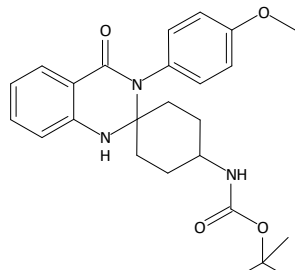
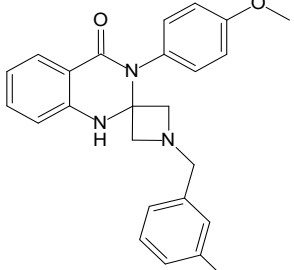
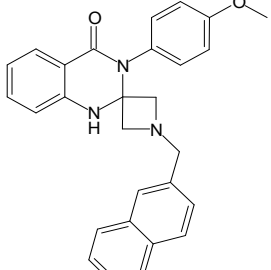
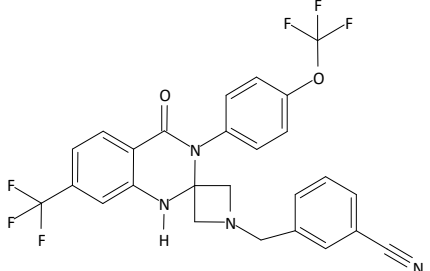
Compuesto N.º	Estructura química
61	 <chem>CCN(CC1CCN(C1)c2ccccc2)C3CCN(C3)c4c(=O)c5ccc(Br)cc5N4</chem>
62	 <chem>Clc1ccc2c(=O)n(c1n2)N3CCN(C3Cc4ccccc4Cl)C5=CC=C(OC)C=C5</chem>
63	 <chem>CCc1ccc2c(=O)n(c1n2)N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C5=CC=C(OC)C=C5</chem>
64	 <chem>Fc1ccc2c(=O)n(c1n2)N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C5=CC=C(Cl)C=C5</chem>
65	 <chem>COC1=CC=C(N2C(=O)c3ccccc3N2)N1Cc4ccccc4OC(F)(F)F</chem>

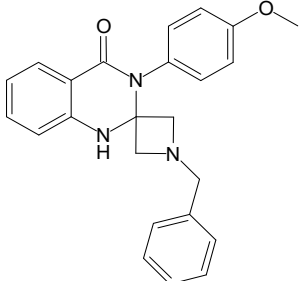
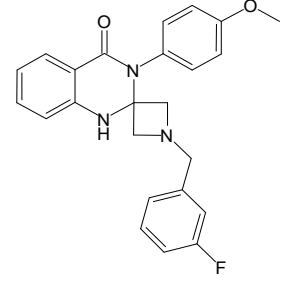
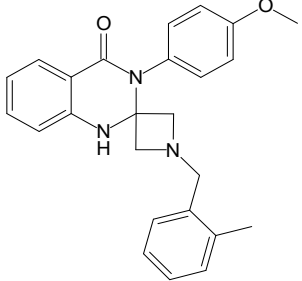
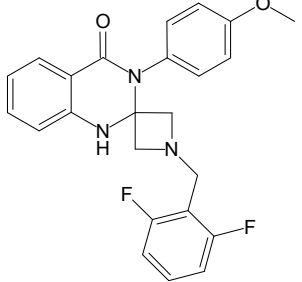
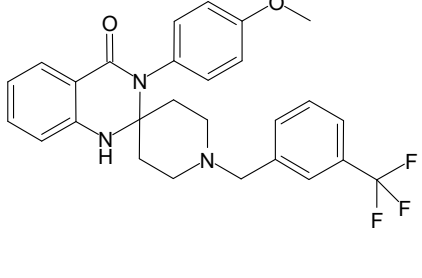
Compuesto N.º	Estructura química
66	
67	
69	
70	
71	

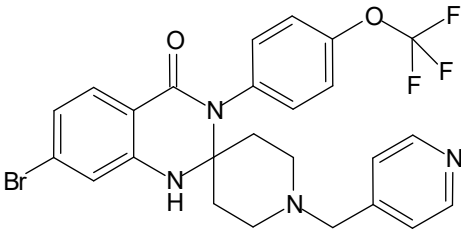
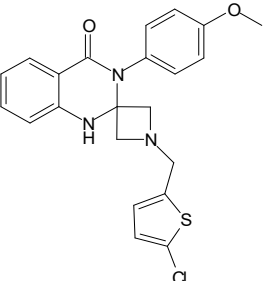
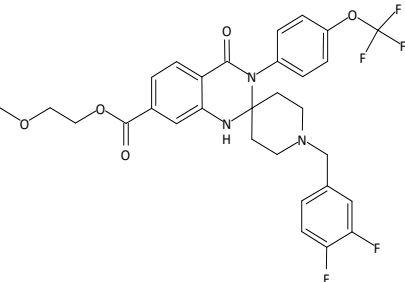
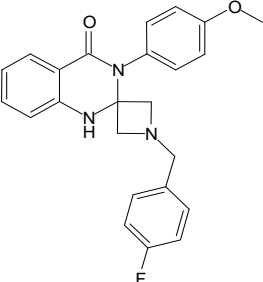
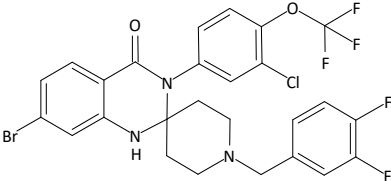
Compuesto N.º	Estructura química
72	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN2CCN(C2)c3c[nH]c4ccccc34C(=O)N5=CC=C(C=C5)C(=O)N6=CC=C(OC)C=C6</chem>
73	 <chem>Fc1cc(F)ccc1CN2CCN(C2)c3c[nH]c4c5cccnc5cc4C(=O)N6=CC=C(OC)C=C6</chem>
74	 <chem>CN(C)Cc1cc(O)cc1c2c[nH]c3c4ccc(OC(F)(F)F)cc4C(=O)N5=CC=C(C=C5)C(=O)N6=CC=C(C=C6)N7CCN(C7)Cc8cc(F)cc(F)c8</chem>
75	 <chem>C#Nc1ccc(cc1)CN2CCN(C2)c3c[nH]c4c5ccc(Cl)cc5c4C(=O)N6=CC=C(OC)C=C6</chem>
76	 <chem>Clc1ccc(cc1)CN2CCN(C2)c3c[nH]c4ccccc34C(=O)N5=CC=C(OC)C=C5</chem>

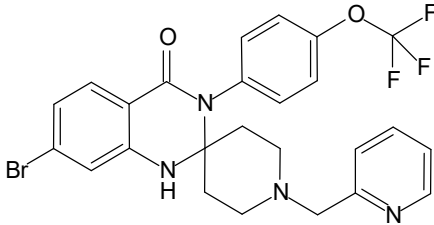
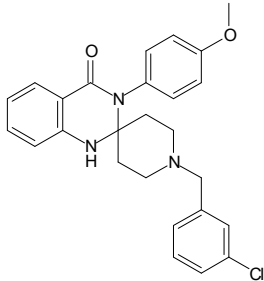
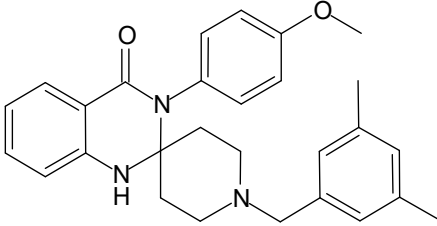
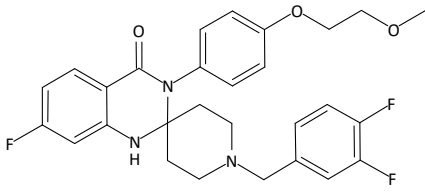
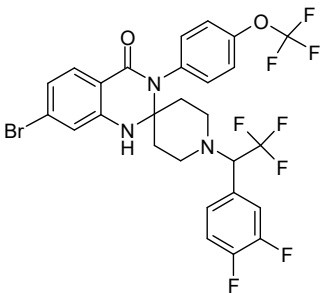
Compuesto N.º	Estructura química
77	
78	
79	
80	
81	

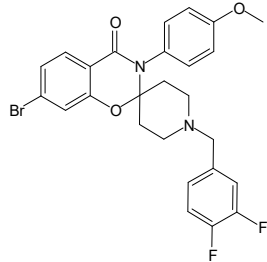
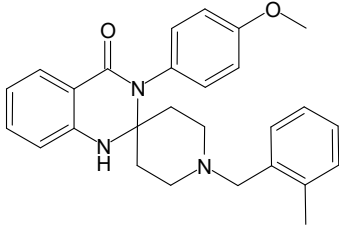
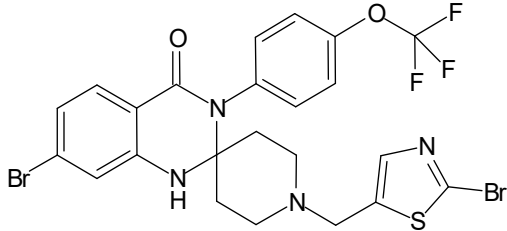
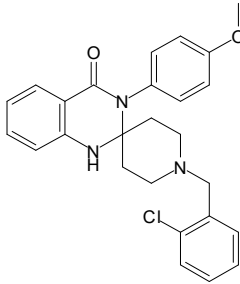
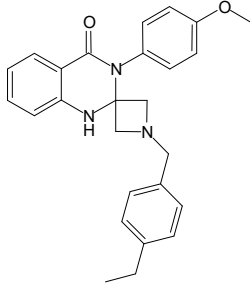
Compuesto N.º	Estructura química
82	 <chem>CN1CC1C2=NC(=O)C=C(C=C2)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC(F)(F)F)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
83	 <chem>C1CCN(C1)C2=NC(=O)C=C(C=C2)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
84	 <chem>C1CCN(C1)C2=NC(=O)C=C(C=C2)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
85	 <chem>C1CCN(C1)C2=NC(=O)C=C(C=C2)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)Cl</chem>
86	 <chem>C1CCN(C1)C2=NC(=O)C=C(C=C2)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C6C=CC=CC56</chem>

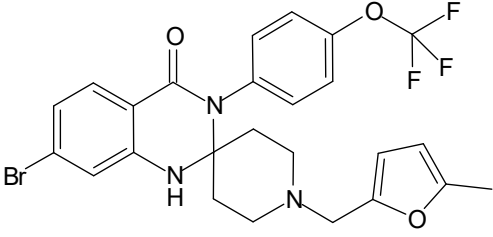
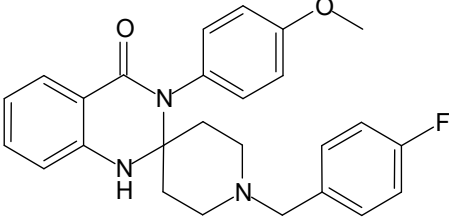
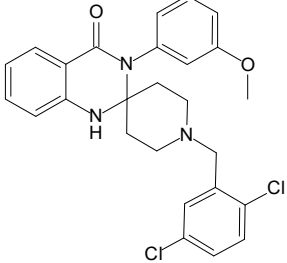
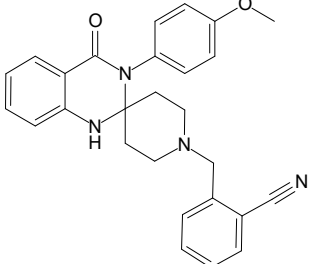
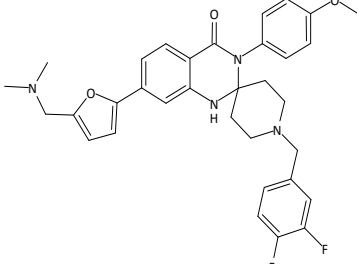
Compuesto N.º	Estructura química
87	
88	
89	
90	
91	

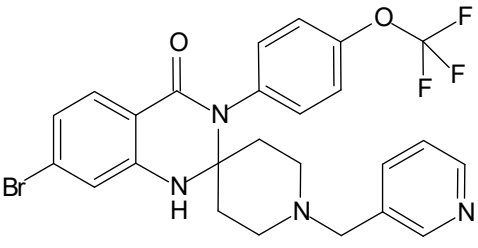
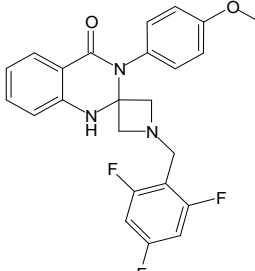
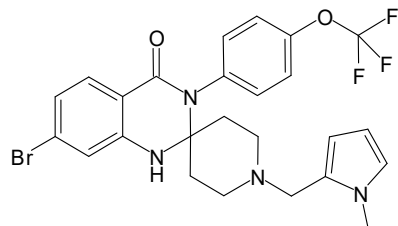
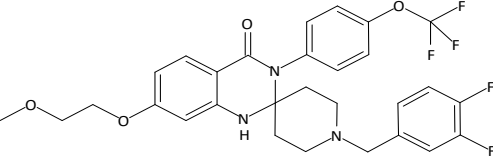
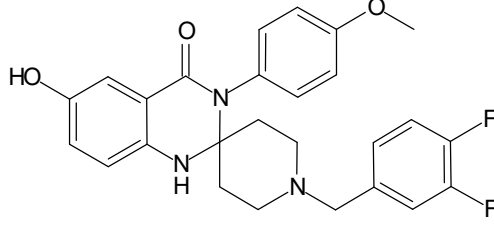
Compuesto N.º	Estructura química
92	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3NC2N4CCN(C4)Cc5ccccc5</chem>
93	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3NC2N4CCN(C4)Cc5ccc(F)cc5</chem>
94	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3NC2N4CCN(C4)Cc5ccc(C)cc5</chem>
95	 <chem>Fc1cc(F)ccc1N2C(=O)c3ccccc3NC2N4CCN(C4)Cc5ccc(OC)cc5</chem>
96	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3NC2N4CCN(C4)Cc5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>

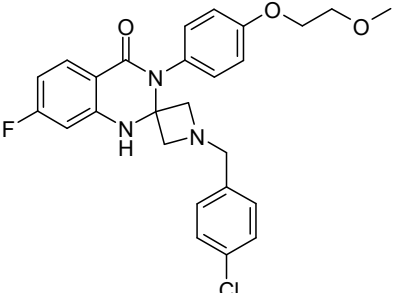
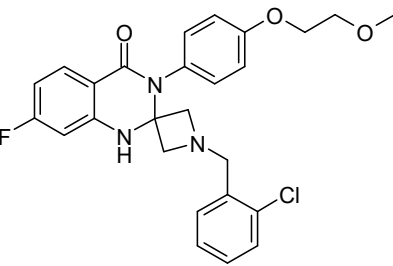
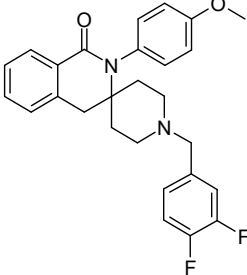
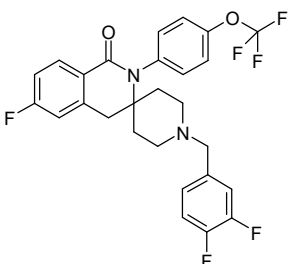
Compuesto N.º	Estructura química
97	
98	
99	
101	
102	

Compuesto N.º	Estructura química
103	
104	
105	
106	
107	

Compuesto N.º	Estructura química
108	
109	
110	
111	
112	

Compuesto N.º	Estructura química
113	
114	
115	
116	
117	

Compuesto N.º	Estructura química
118	
119	
120	
121	
122	

Compuesto N.º	Estructura química
123	
124	
126	
127	

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

10 Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de formula (I) y los compuestos 1 a 127 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

15 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa en general en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente para compuestos orgánicos.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₁₀, alquenilos C₂-C₁₀ y alquinilos C₂-C₁₀. Los alquenilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Son ejemplos de radicales alquilo adecuados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, *terc*-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenil (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosinilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁-C₄. Un radical alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o *terc*-butilo.

El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterocíclico como se define en este documento mediante cualquier átomo del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃-C₉ y el cicloalquilo C₄-C₈. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El término «heterocíclico» o «heterociclo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos del anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterocíclico» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterocíclico» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heterocíclico. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heterocíclico. Son ejemplos de radicales «heterocíclico» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxapiperacinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo,

quinolilo, quinoxalínilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilocicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterocicilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está unido a los compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁-C₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁-C₄.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁-C₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃-C₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaziniloxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxilalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquil-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente de halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, el investigador o el médico está buscando. Asimismo, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma que realmente es biológicamente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

- (i) Wermuth CG y cols., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;
- (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y
- (iii) Bundgaard H, capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia.

Además se sabe que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso en forma más pronunciada.

Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

Se pretende además que un compuesto de la invención incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la invención es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se han sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de la invención mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la invención, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de la invención marcado con isótopo de diversas formas beneficiosa. Por ejemplo, un compuesto de la invención marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución en los tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), a un compuesto de la invención tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de la invención marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

También se puede incorporar deuterio (^2H) en un compuesto de la invención con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto isotópico cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que es consecuencia del intercambio de núcleos isotópicos, lo que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución

de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la invención que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

5 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la invención con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de compuestos de la invención, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ($t_{1/2}$) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ($C_{m\acute{a}x}$), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

15 La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de la invención que tiene múltiples sitios potenciales 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 sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permite la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno deuterio de este tipo.

25 El intercambio de hidrógeno deuterio en un compuesto de la invención también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación en particular no es una etapa determinante de la velocidad. Se puede encontrar más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994, y Jarman y cols. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

35 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

50 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

55 Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

60 Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran

medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

5 Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una modulación potente y/o selectiva, preferiblemente modulación alostérica positiva (actividad agonista) del receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 4 (mGluR4).

10 Debido a su sorprendente modulación potente y/o selectiva del receptor, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros moduladores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos adversos farmacológicos. Adicionalmente, la alta selectividad de modulación de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí mismos independientemente de la dosis aplicada.

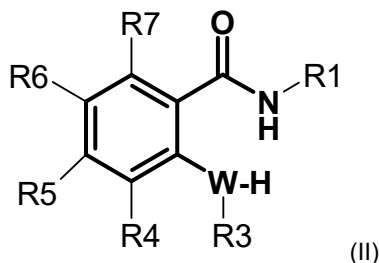
15 Los compuestos de la invención que son moduladores alostéricos positivos de mGluR4 generalmente tienen una mitad de la concentración efectiva máxima (EC₅₀) de menos de aproximadamente 100 μM, preferiblemente de menos de aproximadamente 10 μM y más preferiblemente de menos de aproximadamente 1 μM.

20 En el presente documento también se describe el uso de un compuesto de la invención para modular el receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 4 (mGluR4) y/o alterar el nivel de glutamato o la señalización glutamatérgica.

25 Los términos «modulación y/o alteración» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «activación y/o estimulación parcial o completa». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la materia medir y determinar dicha activación y/o estimulación mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, la activación y/o estimulación parcial, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con la activación y/o estimulación completa.

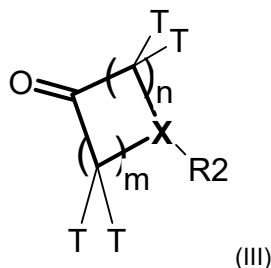
30 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



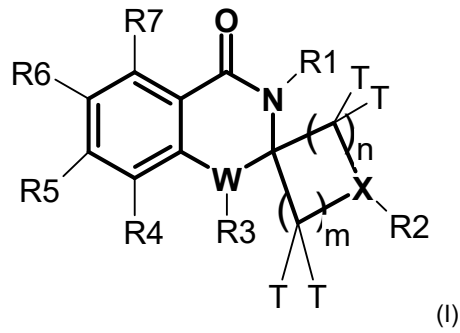
35 donde
W, R1, R3, R4, R5, R6, R7 son como se define anteriormente en este documento,

con un compuesto de fórmula (III)



40 donde
X, R2, T, n, m son como se define anteriormente en este documento,

45 para obtener el compuesto de fórmula (I)

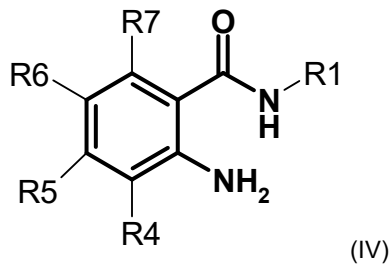


donde
W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define anteriormente en este documento,

5

o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

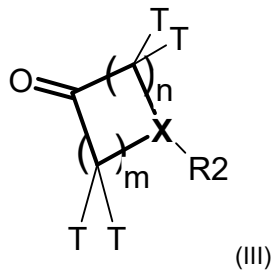


10

donde
R1, R4, R5, R6, R7 son como se define anteriormente en este documento,

con un compuesto de fórmula (III)

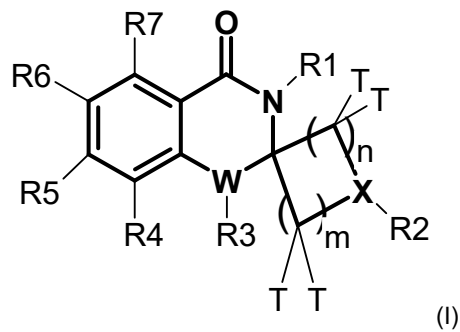
15



donde
X, R2, T, n, m son como se define anteriormente en este documento,

20

para obtener el compuesto de fórmula (I)



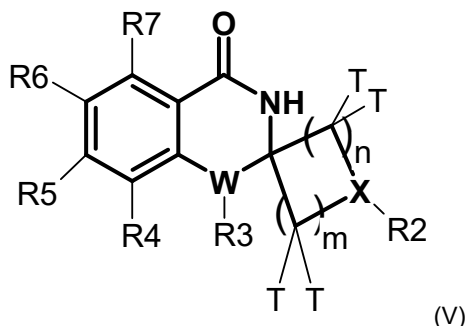
25

donde
X, R1, R2, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define anteriormente en este documento y W es N y R3 es H;

o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

5



donde

W, X, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define anteriormente en este documento,

10

con un compuesto de fórmula (VI)

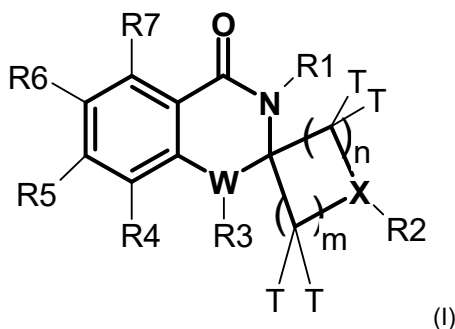


donde

15

Z indica halógeno, ácido borónico o un éster de ácido borónico y R1 es como se define anteriormente en este documento,

para obtener el compuesto de fórmula (I)



20

donde

W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define anteriormente en este documento;

25

y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

30

Algunos productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, n-hexano, ciclohexano, diclorometano, n-heptano o éter de petróleo, respectivamente.

35

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

40

Los compuestos de la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos

en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

5 Los materiales de partida para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, sin aislarlas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

10 Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente adecuado, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *terc*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitroben-
15 ceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares adecuados los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

20 Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100° C y 300° C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

25 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción adecuados se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 h.

30 Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido brom-
35 hídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido deca-
40 noico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-
45 hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naf-
taleno-mono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los com-
puestos de la invención.

50 Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejem-
plo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Las sales adecuadas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, die-
tanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo,
55 de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases
60 adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen dichos procedimientos adecuados, por

ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «enfermedad que se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alostéricos de mGluR4, trastornos del sistema nervioso central, adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, como ansiedad, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social, otras fobias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de estrés agudo, trastornos del estado de ánimo, trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, enfermedad psiquiátrica como trastornos psicóticos y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento como bradicinesia, rigidez, distonía, parkinsonismo inducido por fármacos, discinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por L-DOPA, discinesia inducida por agonistas de dopamina, trastornos del movimiento hiperkinéticos, síndrome de Guilles de la Tourette, temblores en reposo, temblores en acción, acinesia, síndrome de rigidez acinéctica, acatisia, atetosis, asterixis, tics, inestabilidad postural, parkinsonismo posencefalítico, rigidez muscular, corea y movimientos coreiformes, espasticidad, mioclono, hemibalismo, parálisis supranuclear progresivo, síndrome de piernas inquietas y trastornos de movimientos periódicos de las extremidades, trastornos cognitivos como delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, complejo de demencia por Parkinson-ELA, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve, trastornos neurológicos como neurodegeneración, neurotoxicidad o isquemia como ictus, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral, hematoma intracraneal, alteración de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, otras formas de neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia, inflamación y/o neurodegeneración consecuencia de lesión cerebral traumática, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, como formas esclerosis múltiple como esclerosis múltiple benigna, esclerosis múltiple recurrente remitente, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria y esclerosis múltiple progresiva recidivante, migrañas, epilepsia y temblores, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia secundaria a otra enfermedad o lesión como encefalitis crónica, lesión cerebral traumática, ictus o isquemia, meduloblastomas, dolor inflamatorio o neuropático, trastornos metabólicos asociados con disfunción de glutamato, diabetes de tipo 2, enfermedades o trastornos de la retina, degeneración de la retina o degeneración macular, enfermedades o trastornos del tubo digestivo como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedad de movilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome del intestino irritable (SII), cánceres». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente. También se pretende que comprenda un método de tratamiento correspondiente que suponga la administración de al menos un compuesto de la invención a un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos adicionales (fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usa cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Entre los ejemplos de otros principios activos (fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados a continuación:

levodopa, levodopa con inhibidores selectivos de la descarboxilasa extracerebral, carbidopa, entacapona, inhibidores de la COMT, agonistas de dopamina, agonistas del receptor de dopamina, apomorfina, anticolinérgicos, agonistas colinérgicos, fármacos neurolépticos de butirofenona, fármacos neurolépticos de difenilbutilpiperidina, fármacos neurolépticos de dibenzacepinas, fármacos neurolépticos de indolona, fármacos neurolépticos de fenotiazina, fármacos neurolépticos de tioxanteno, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de MAO-B, MAP o agonistas de mGluR3, MAP o agonistas de mGluR4, antagonistas de mGluR5 o antagonistas de A2A.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o un principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

Entre las formas de administración adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido; opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es

una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes para supositorios, endurecer por calor (*annealing*) y extraer los supositorios de los moldes.

Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

5

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas adecuadas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

10

15

20

25

Especialmente adecuados para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; adecuados para el uso rectal son los supositorios; adecuadas para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y adecuados para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

30

35

Son excipientes adecuados las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquilenol, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

40

45

50

55

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, como alginato de sodio. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis del compuesto activo.

60

Las sustancias vehículo adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

5 Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

15 Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

20 Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

25 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

35 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

40 Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

45 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

60 Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Asimismo, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de

la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

5 Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 mg y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

10 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante diversos medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

15 Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos.
20 Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

25 La dosis específica para cada paciente individual depende, sin embargo, de numerosos factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para cada paciente puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

30 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos de células procedentes de una muestra de biopsia.

35 Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

40 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

50 Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro de RMN de 400 MHz Varian UnityInova equipado con una sonda de banda ancha de triple automatización (ATB). La sonda ATB se ajustó simultáneamente a ¹H, ¹⁹F y ¹³C. Para un espectro de RMN ¹H típico, el ángulo de pulso era de 45 grados, se sumaron 8 exploraciones y el ancho espectral fue de 16 ppm (de -2 ppm a 14 ppm). Se obtuvieron un total de 32 768 puntos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos y el tiempo de reciclado se estableció en 1 segundo. Los espectros se obtuvieron a 25 °C. Típicamente, los espectros de RMN ¹H se procesaron con un ensanchado de señal de 0,2 Hz y con reconstrucción de rellenado con ceros (*zero-filling*) hasta 131 072 puntos antes de la transformación de Fourier.

55 Método A (CL rápida): se utilizó un Shim-pack XR-ODS de Shimadzu, 3,0 x 3,0 mm, 2,2 µm, a una temperatura de 50 °C y un caudal de 1,5 ml/min, inyección de 2 µl, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo al 1 %, fase móvil (B) metanol con ácido fórmico al 0,1 %; el tiempo de retención se proporciona en minutos. Detalles del método: (I) desarrollado en una bomba binaria G1312B con detector de matriz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de ionización positiva y negativa por electropulverización con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente del 15 al 95 % (B) en un gradiente lineal de 2,2 min (II) mantenido durante 0,8 min al 95 % (B) (III) disminuyendo del 95 al 15 % (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 0,29 min al 15 % (B).

Método B (parche polar): se utilizó Zorbax Bonus RP de Agilent, 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, a una temperatura de 50 °C y un caudal de 0,8 ml/min, inyección de 2 μ l, fase móvil: (A) agua con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo al 1 %, fase móvil (B) metanol con ácido fórmico al 0,1 %; el tiempo de retención se proporciona en minutos. Detalles del método: (I) desarrollado con una bomba binaria G1312B con detector de matriz de diodos UV/Vis G1315C y espectrómetro de masas Agilent 6130 en modo de ionización positiva y negativa por electropulverización con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente del 5 al 95 % (B) en un gradiente lineal de 2,5 min (II) mantenido durante 0,5 min al 95 % (B) (III) disminuyendo del 95 al 5 % (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) mantenido durante 0,29 min al 5 % (B).

La HPLC preparativa se realizó utilizando un sistema controlado por software Chromeleon y compuesto por dos bombas Variant PrepStar modelo 218, un detector UV/Vis Varian ProStar modelo 320, un detector SEDEX 55 ELSD y un manipulador de líquido Gilson 215. Las fases móviles de HPLC típicas consisten en agua y metanol. La columna estándar es una columna Microsorb Guard-8C18 de 21,4 mm de diámetro de Varian Dynamax.

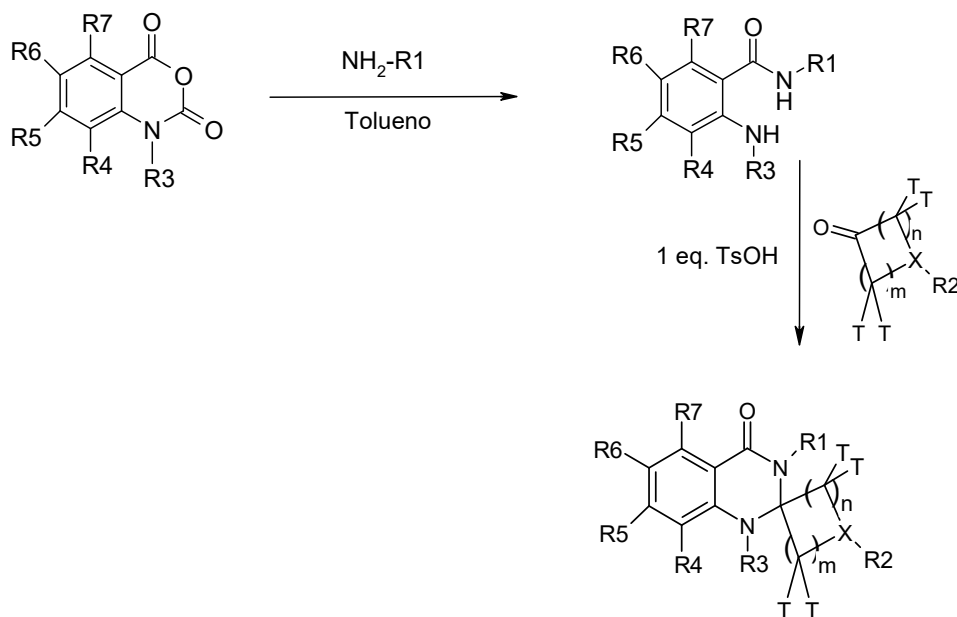
Los contenidos de todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad. La invención se explica con más detalles mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

Ejemplos

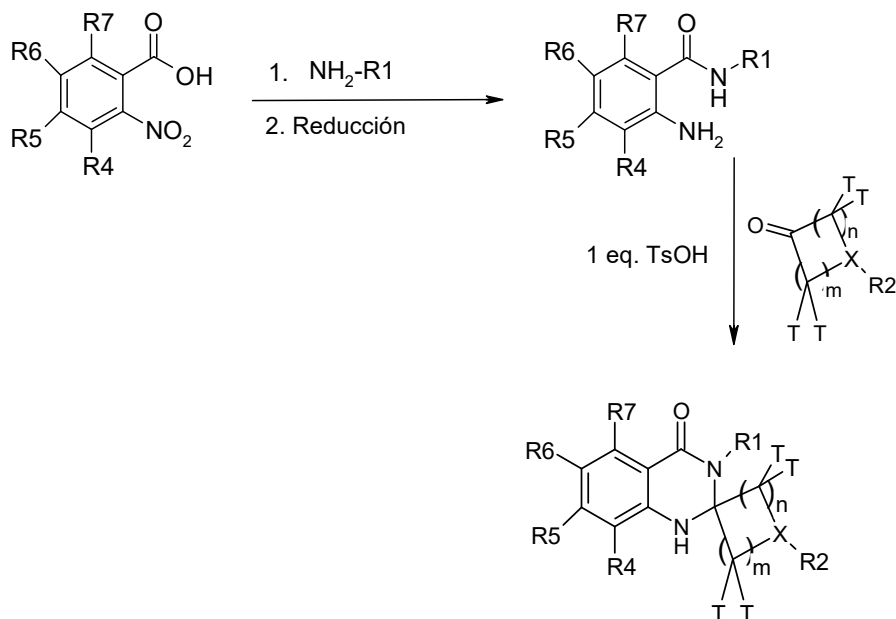
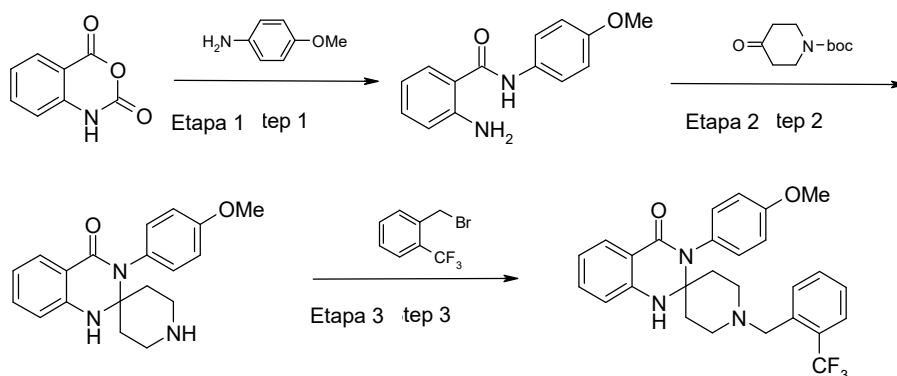
I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Los siguientes compuestos se sintetizaron y caracterizaron. No obstante, está dentro del conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos de forma diferente.

Esquema general de síntesis 1



Esquema general de síntesis 2

5 **Ejemplo 1:** Síntesis del compuesto 66 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

10 **Etapa 1:** A un matraz de fondo redondo de 500 ml con una varilla de agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se añadieron anhídrido isatóico (10,0 g; 61,4 mmol) y tolueno anhidro (200 ml). Se añadió p-anisidina (7,9 g; 64,5 mmol) y el recipiente de reacción se calentó a 100-105 °C durante 6 h. La temperatura de reacción se redujo posteriormente a 85 °C con agitación durante toda la noche. Tras su finalización, el material se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano como eluyente para obtener 2-amino-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (9,59 g; 65 %).

15 **Etapa 2:** A un matraz de fondo redondo de 250 ml con una varilla de agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se añadieron 2-amino-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (1,0 g; 4,17 mmol) y tolueno anhidro (20 ml). Se añadió el éster de *terc*-butilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,83 g; 4,17 mmol) seguido de ácido tolueno-4-sulfónico monohidrato (PTSA) (0,14 g; 0,83 mmol) y se calentó a reflujo a 140 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a 40 °C y se añadió otra porción de PTSA (0,57 g; 3,3 mmol). El recipiente de reacción se calentó durante otra hora a 140 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó al vacío. Tras lavar el residuo con acetato de etilo (2 × 10 ml), el material se redisolvió en metanol y se secó exhaustivamente al vacío para obtener la sal de tosilato de 3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (1,79 g; 87 %).

25 **Etapa 3:** A un vial de 40 ml con una varilla de agitación magnética bajo atmósfera de nitrógeno a 25 °C se añadieron la sal de tosilato de 3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (0,12 g; 0,24 mmol) y acetonitrilo (3 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,24 g; 0,73 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de bromuro de 2-trifluorometil-bencilo (0,06 g; 0,04 ml; 0,25 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) al que se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml). Las capas se separaron y la capa

30

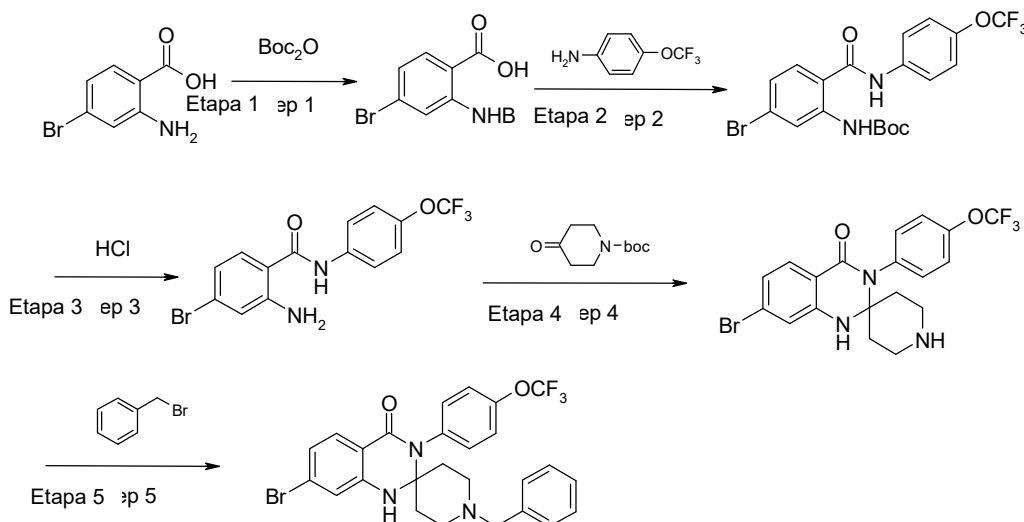
acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 3'-(4-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (75 mg; 65 %); CL/EM (ESI) 482 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,61 (td, *J*=12,7, 4,4 Hz, 2H), 1,95 (dd, *J*=12,4, 0,7 Hz, 2H), 2,40 - 2,47 (m, 2H), 2,54 - 2,61 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 7,06 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,33 (td, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 4H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -58,31 (sa, 3F).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

- Compuesto 67 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 498 (M+H)
- Compuesto 104 (1-(3-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 448 (M+H)
- Compuesto 111 (1-(2-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 448 (M+H)
- Compuesto 114 (1-(4-fluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 432 (M+H)
- Compuesto 96 (3'-(4-metoxifenil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H)
- Compuesto 80 (1-(3,5-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 450 (M+H)
- Compuesto 105 (1-(3,5-dimetilbencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 442 (M+H)
- Compuesto 109 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 428 (M+H)
- Compuesto 75 (3-((7'-cloro-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-1-il)metil)benzonitrilo); CL/EM (ESI) 473 (M+H)
- Compuesto 38 (7'-cloro-1-(3-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H)
- Compuesto 62 (7'-cloro-1-(2-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H)
- Compuesto 115 (1-(2,5-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H)
- Compuesto 116 (2-((3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-1-il)metil)benzonitrilo); CL/EM (ESI) 439 (M+H)
- Compuesto 55 (3'-(4-metoxifenil)-1-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 498 (M+H)
- Compuesto 13 (1-(2,5-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H)
- Compuesto 54 (1-(3,4-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,58 (td, *J*=12,9, 4,5 Hz, 2H), 1,93 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,37 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,56 (d, *J*=11,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,96 - 7,00 (m, 2H), 7,02 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,22 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (ddd, *J*=8,3, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1H)
- Compuesto 100 (compuesto de referencia) (3-((7'-metoxi-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-1-il)metil)benzonitrilo); CL/EM (ESI) 469 (M+H)
- Compuesto 68 (compuesto de referencia) (1-(3-fluorobencil)-7'-metoxi-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 462 (M+H)
- Compuesto 39 (1-(3,4-diclorobencil)-7'-metoxi-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 480 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,56 (td, *J*=12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,93 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,35 (td, *J*=11,7, 0,8 Hz, 2H), 2,56 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,32 (dd, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 2H), 7,03 - 7,10 (m, 3H), 7,25 (ddd, *J*=11,7, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J*=10,8, 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=8,6 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,82 (d, *J*=9,8 Hz, 1F), -139,78 - -139,47 (m, 1F)
- Compuesto 59 (compuesto de referencia) (1-((5-clorotiofen-2-il)metil)-7'-metoxi-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 484 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,55 (td, *J*=12,9, 4,1 Hz, 2H), 1,94 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 2H), 2,64 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,32 (dd, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=3,7 Hz, 2H), 6,95 - 7,00 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,56 (d, *J*=8,67 Hz, 1H)
- Compuesto 17 (7'-bromo-1-(3,4-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 528 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,58 (td, *J*=12,8, 4,3 Hz, 2H), 1,93 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 2,58 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,89 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,95 -

7,01 (m, 2H) 7,04 - 7,08 (m, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,28 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J=10,8, 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: -141,76 (d, $J=9,4$ Hz, 1F), -139,79 - -139,51 (m, 1F)

5 **Ejemplo 2:** Síntesis del compuesto 28 (1-bencil-7'-bromo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



10 **Etapa 1:** A un matraz de 250 ml de fondo redondo se añadieron ácido 2-amino-4-bromo-benzoico (2,5 g; 11,6 mmol) y dimetilformamida anhidro (45 ml). Posteriormente se añadió trietilamina (4,8 ml; 34,7 mmol) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,8 g; 17,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C con agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en un matraz que contenía agua (150 ml). La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (2 × 10 ml). La fase acuosa se acidificó hasta un rango de pH de entre 4 y 5 con solución de HCl acuosa al 10 % v/v. La mezcla acidificada se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el ácido 4-bromo-2-*tert*-butoxicarbonilamino-benzoico (3,4 g; 94 %) como un sólido de color beis.

15 **Etapa 2:** A un matraz de 200 ml de fondo redondo se añadieron ácido 4-bromo-2-*tert*-butoxicarbonilamino-benzoico (2,05 g; 6,48 mmol) y dimetilformamida anhidro (40 ml). Posteriormente se añadió etil-(*N,N'*-dimetilamino)propilcarbodiimida (1,2 g; 1,4 ml; 7,8 mmol) seguido de HOBt (1,05 g; 7,8 mmol). Se continuó con la agitación durante 30 minutos y, a continuación, se añadió 4-trifluorometoxianilina (1,2 g; 6,8 mmol). Se continuó con la agitación a 25 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo vertiéndola en un matraz que contenía agua (150 ml) y agitando vigorosamente. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó a través de una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/heptano como eluyente para obtener el éster *tert*-butílico del ácido [5-bromo-2-(4-trifluorometoxifenilcarbamoil)-fenil]-carbámico (1,56 g; 51 %) como un sólido de color amarillo claro.

20 **Etapa 3:** A un vial de 40 ml se añadieron éster *tert*-butílico del ácido [5-bromo-2-(4-trifluorometoxifenilcarbamoil)-fenil]-carbámico (1,56 g; 3,29 mmol) y THF (5 ml). El vial de reacción se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante la noche y se dejó equilibrar a 25 °C. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó exhaustivamente al vacío para obtener 2-amino-4-bromo-*N*-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida (0,98 g; 79 %) como un sólido blanquecino.

25 **Etapa 4:** A un matraz de 250 ml de fondo redondo se añadieron 2-amino-4-bromo-*N*-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida (0,75 g; 2 mmol), tolueno anhidro (15 ml) y THF anhidro (3 ml). Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,4 g; 2 mmol) junto con ácido tolueno-4-sulfónico (PTSA) (0,69 g; 0,4 mmol). El matraz se calentó a reflujo a 140 °C durante 1 h. A continuación, el matraz se enfrió a 40 °C y se añadió otra porción de PTSA (0,28 g; 1,6 mmol). El matraz se calentó de nuevo a 140 °C durante 1 h. Se dejó que el matraz se enfriara hasta temperatura ambiente y el contenido se filtró. Tras lavar el residuo con acetato de etilo (2 × 10 ml), el material se redisolvió en acetato de etilo/metanol (4:1) y se secó exhaustivamente al vacío para obtener la sal de tosilato de 7'-bromo-3'-(4-trifluorometoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (1,3 g; 103 %) como un sólido de color amarillo.

30 **Etapa 5:** A un vial de 40 ml se añadió la sal de tosilato de 7'-bromo-3'-(4-trifluorometoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (80 mg; 0,12 mmol) y acetonitrilo (3 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,12 g; 0,36 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de bromuro de bencilo (22 mg; 20 μ l; 0,13 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 25 °C. La mezcla de reacción se

evaporó al vacío y el residuo resultante se redisolvió en diclorometano (5 ml) al que se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/heptano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-bencil-7'-bromo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (43,9 mg; 66 %); CL/EM (ESI) 546 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,98 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,60 (d, *J*=11,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,91 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 4H), 7,25 - 7,32 (m, 3H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,18 (sa, 3F).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 32 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 515 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,81 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 7,02 - 7,15 (m, 3H), 7,00 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,95 (sa, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 1,97 - 2,27 (m, 4H), 1,79 (td, *J*=12,8, 4,3 Hz, 2H)

Compuesto 103 (7'-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 549 (M+H)

Compuesto 8 (7'-bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 596 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 5H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (d, *J*=1,6 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 3,35 (c, *J*=6,6 Hz, 1H), 2,96 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,66 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 1,64 - 1,85 (m, 2H), 1,29 (d, *J*=6,7 Hz, 3H)

Compuesto 48 (7'-bromo-1-(1-fenilpropil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 574 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 8H), 7,16 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,00 (dd, *J*=8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,19 (dd, *J*=9,2, 5,1 Hz, 1H), 2,96 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,74 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,80 - 2,03 (m, 4H), 1,62 - 1,75 (m, 2H), 0,70 (t, *J*=7,3 Hz, 3H)

Compuesto 118 (7'-bromo-1-(piridin-3-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 496 (M+H)

Compuesto 97 (7'-bromo-1-(piridin-4-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 547 (M+H)

Compuesto 22 (7'-bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)propil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 610 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,79 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 5H), 7,07 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 3,13 (dd, *J*=9,0, 4,8 Hz, 1H), 2,96 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,76 - 2,03 (m, 4H), 1,59 - 1,71 (m, 2H), 0,69 (t, *J*=7,3 Hz, 3H)

Compuesto 46 (7'-bromo-1-(2-trifluorometoxi)bencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 630 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,56 (td, *J*=12,9, 4,3 Hz, 2H), 1,99 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 2,42 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,60 (d, *J*=10,6 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,92 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 4H), 7,45 (d, *J*=9,1 Hz, 3H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,24 (sa, 3F), -56,43 (sa, 3F)

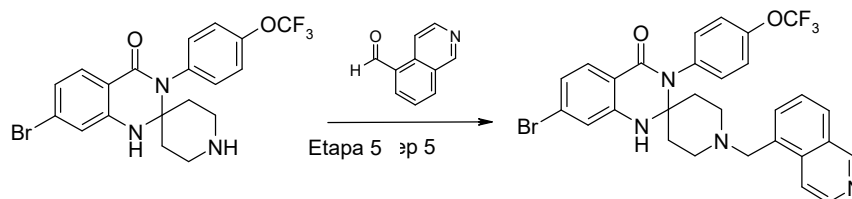
Compuesto 24 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 546 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,56 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 7,12 - 7,22 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,59 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 1,95 (d, *J*=13,2 Hz, 2H), 1,59 (td, *J*=12,9, 4,5 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,76 (d, *J*=9,8 Hz, 1F), -139,74 - -139,45 (m, 1F), -134,81 (sa, 1F)

Compuesto 102 (7'-bromo-3'-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenilo)-1-(3,4-difluorobencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 616 (M+H)

Compuesto 5 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(metiltio)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 544 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,01 - 7,16 (m, 5H), 6,91 - 7,01 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,75 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,01 - 2,18 (m, 4H), 1,76 - 1,88 (m, 2H)

Compuesto 10 (1-(3-clorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 570 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 8,01 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,18 (td, *J*=12,5, 2,1 Hz, 2H), 2,07 (d, *J*=10,9 Hz, 2H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,53 (s, 1H)

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 27 (7'-bromo-1-(isoquinolin-5-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Preparado siguiendo el mismo procedimiento hasta la etapa 4 del ejemplo 2.

5 **Etapa 5:** A un vial de 40 ml se añadió la sal de tosilato de 7'-bromo-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (75 mg; 0,12 mmol) y metanol anhidro (3 ml). Se añadió trietilamina (19 μ l; 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. A continuación se añadió ácido acético glacial (2 gotas) seguido de isoquinolina-5-carbaldehído (20 mg; 0,13 mmol) y la adición gota a gota de solución de cianoborohidruro de sodio (1 M en THF) (0,27 ml; 0,27 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a 25 °C.

10 La reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). A continuación, la mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla diluida (~5 % p/v) de solución acuosa de carbonato de sodio (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 \times 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 7'-bromo-1-(isoquinolin-5-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (42 mg; 58 %); CL/EM (ESI) 597 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,52 (td, *J*=12,8, 4,4 Hz, 2H), 1,98 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 2H), 2,69 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,92 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,94 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,46 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,20 (sa, 3F).

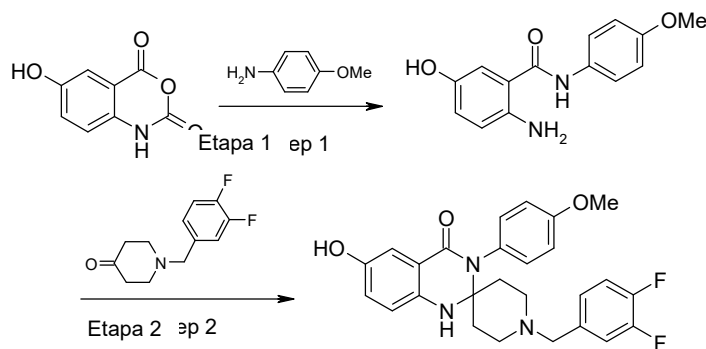
20

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

25 Compuesto 120 (7'-bromo-1-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 549 (M+H)
 Compuesto 113 (7'-bromo-1-((5-metilfuran-2-il)metil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 550 (M+H)
 Compuesto 57 (7'-bromo-1-(quinolin-5-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 597 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,49 (td, *J*=12,7, 4,25 Hz, 2H), 1,98 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,44 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,69 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,92 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 7,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J*=8,5, 0,7 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J*=4,2, 1,6 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,20 (sa, 3F)
 Compuesto 47 (7'-bromo-1-(quinolin-4-ilmetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 597 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,58 (td, *J*=13,1, 4,3 Hz, 2H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 2,47 (sa, 1H), 2,53 (sa, 1H), 2,71 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 6,93 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,40 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 7,72 (ddd, *J*=8,3, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J*=8,4, 0,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=8,4, 0,7 Hz, 1H), 8,80 (d, *J*=4,3 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,18 (sa, 3F)
 Compuesto 110 (7'-bromo-1-((2-bromotiazol-5-il)metil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 632 (M+H)
 Compuesto 49 (7'-bromo-1-(2-hidroxibencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 562 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,48 (m, 4H), 7,15 - 7,27 (m, 1H), 7,09 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,92 - 7,04 (m, 2H), 6,63 - 6,85 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,83 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,16 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,80 (td, *J*=13,1, 4,3 Hz, 2H)
 Compuesto 42 (3-((4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-1'-il)metil)benzonitrilo); CL/EM (ESI) 561 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 8,01 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,66 (td, *J*=1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,48 - 7,50 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,66 - 2,79 (m, 3H), 2,22 (td, *J*=12,5, 2,0 Hz, 3H), 2,07 (d, *J*=11,0 Hz, 3H), 1,80 (td, *J*=12,9, 4,5 Hz, 3H)

50

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 122 (1-(3,4-difluorobencil)-6'-hidroxi-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Etapa 1: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1 para obtener 2-amino-5-hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (215 mg; 15 %); CL/EM (ESI) 562 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 6,99 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 6,73 (dd, *J*=8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,59 (sa, 2H), 3,73 (s, 3H).

Etapa 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-amino-5-hidroxi-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (0,22 g; 0,83 mmol), 1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ona (207 mg; 0,92 mmol), ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0,03 g; 0,17 mmol) y tolueno (10 ml). La mezcla se calentó en un baño a una temperatura de 140 °C durante 2 h lo que hizo que se formara un precipitado. La mezcla se enfrió, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM y en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-6'-hidroxi-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (152 mg; 39 %) como un sólido de color naranja claro; CL/EM (ESI) 466 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,91 (s, 1H), 7,31 (dt, *J*=10,8, 8,4 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J*=11,6, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,02 - 7,11 (m, 4H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 6,86 - 6,90 (m, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,54 (sa, 2H), 2,32 (t, *J*=11,4 Hz, 2H), 1,90 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 1,54 (td, *J*=12,8, 4,2 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,83 (d, *J*=9,2 Hz, 1F), -139,88 - -139,43 (m, 1F).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 25 (7'-bromo-3'-(4-clorobencil)-1-(3,4-difluorobencil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 532 (M+H)

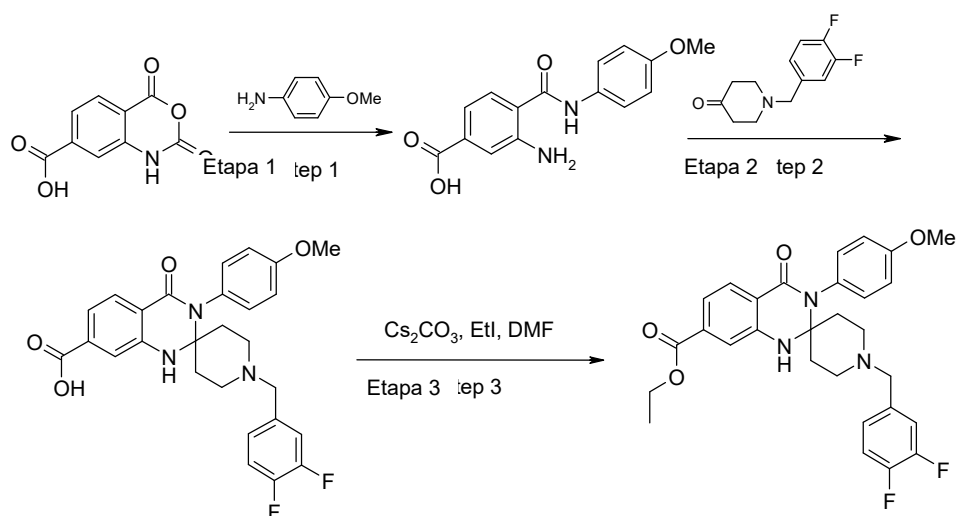
Compuesto 71 (1-bencil-7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 496 (M+H)

Compuesto 36 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de metilo); CL/EM (ESI) 562 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,68 - 7,82 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,20 - 7,34 (m, 4H), 7,07 (sa, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,58 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,45 (m, 2H), 1,90 - 2,06 (m, 2H), 1,46 - 1,68 (m, 2H)

Compuesto 51 (3'-(4-bromofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-7'-fluoro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 516 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,70 (dd, *J*=8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 2H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 7,16 - 7,21 (m, 2H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,81 (dd, *J*=11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,55 (td, *J*=8,7, 2,5 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,59 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,34 (t, *J*=11,5 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,57 (td, *J*=12,8, 4,4 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,76 (d, *J*=7,9 Hz, 1F), -139,73 - -139,47 (m, 1F), -106,75 (sa, 1F)

Compuesto 2 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(2-metilbenzofuran-5-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 552 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,23 (ddd, *J*=11,7, 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 - 7,07 (m, 1H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,62 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 2,47 (d, *J*=0,8 Hz, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 2H), 1,97 (t, *J*=11,3 Hz, 2H), 1,54 - 1,68 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,81 (d, *J*=9,2 Hz, 1F), -139,81 - -139,53 (m, 1F)

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto 1 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo)



Etapas 1 y 2: Preparado según el mismo procedimiento de las etapas 1 y 2 del ejemplo 4 para obtener ácido 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxílico (115 mg; 47 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 494 (M+H). **Etapa 3:** Se cargó un vial de centelleo con ácido 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxílico (123 mg; 0,25 mmol), carbonato de cesio (242 mg; 0,75 mmol), dimetilformamida (5 ml) y yoduro de etilo (40 mg; 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se vertió en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3×50 ml), la fase orgánica combinada se lavó con LiCl (ac.) (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo (0-100 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo (19 mg; 14 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 522 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 2H), 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 4,79 (s, 1H), 4,40 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,75 (d, $J=11,9$ Hz, 2H), 2,16 (t, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,05 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,42 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 3 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de isopropilo); CL/EM (ESI) 536 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,54 (dd, $J=8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 5,27 (spt, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,71 - 2,78 (m, 3H), 2,47 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 2,16 (t, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,03 (sa, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,40 (d, $J=6,2$ Hz, 5H)

Compuesto 4 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de metilo); CL/EM (ESI) 508 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,03 - 7,17 (m, 4H), 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,75 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 2,15 (t, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J=9,7$ Hz, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H)

Compuesto 15 (1-bencil-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de metilo); CL/EM (ESI) 472 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,02 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 5H), 7,14 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,76 - 4,04 (m, 6H), 3,47 - 3,54 (m, 2H), 2,79 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 2,14 (t, $J=11,9$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 2H)

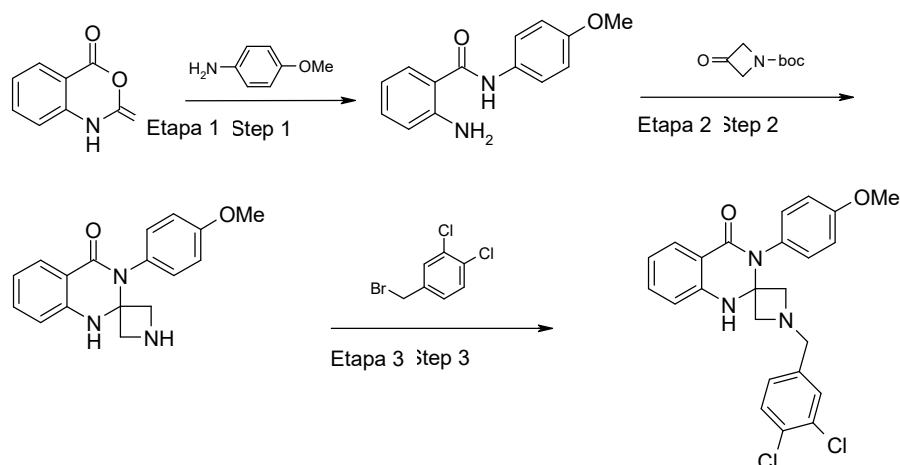
Compuesto 29 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo); CL/EM (ESI) 576 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,86 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,27 - 7,51 (m, 5H), 7,10 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (sa, 1H), 4,38 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,71 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J=11,8$ Hz, 2H), 2,11 (d, $J=12,3$ Hz, 2H), 1,79 (td, $J=12,9, 4,3$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7,1$ Hz, 3H)

Compuesto 31 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de isopropilo); CL/EM (ESI) 590 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,85 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,31 - 7,49 (m, 5H), 7,11 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (sa, 1H), 5,23 (dt, $J=12,5, 6,2$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,71 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J=11,7$ Hz, 2H), 2,11 (d, $J=12,3$ Hz, 2H), 1,79 (td, $J=12,9, 4,2$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J=6,2$ Hz, 6H)

Compuesto 58 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de ciclopropilmetilo); CL/EM (ESI) 602 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,87 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,50 (m, 5H), 7,11 - 7,26 (m, 2H), 7,08 (d, *J*=3,8 Hz, 1H), 4,17 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,71 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,41 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,11 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 1,80 (td, *J*=12,9, 4,3 Hz, 2H), 0,83 - 0,92 (m, 1H), 0,52 - 0,71 (m, 2H), 0,27 - 0,47 (m, 2H)

Compuesto 99 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de 2-metoxietilo); CL/EM (ESI) 606 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,87 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,52 (m, 5H), 7,11 - 7,27 (m, 2H), 7,07 (sa, 1H), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 3,67 - 3,82 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,71 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,41 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,11 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,80 (td, *J*=12,9, 4,4 Hz, 2H)

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 56 (1-(3,4-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Etapa 1: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1. **Etapa 2:** Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-amino-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (1,45 g; 6,0 mmol), éster de *terc*-butilo del ácido 3-oxo-azetidín-1-carboxílico (1,0 g; 6,0 mmol), ácido para-toluenosulfónico monohidrato (1,1 g; 6,0 mmol) y tolueno (30 ml). La mezcla se calentó en un baño a una temperatura de 140 °C durante 1 h lo que hizo que se formara un precipitado. La mezcla se enfrió, se filtró y el precipitado se resuspendió en acetato de etilo, se filtró y se secó al vacío para obtener la sal de tosilato de 3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (2,0 g; 71 %); CL/EM (ESI) 296 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,11 - 7,15 (m, 2H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 4,42 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 4,22 (d, *J*=12,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Etapa 3: Se cargó un vial de centelleo con la sal de tosilato de 3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (117 mg; 0,25 mmol), carbonato de cesio (243 mg; 0,75 mmol) y acetonitrilo seco (2,5 ml). A esta mezcla se añadió 4-bromometil-1,2-dicloro-benceno (60 mg, 0,25 mmol). La reacción se dejó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se diluyó con diclorometano (30 ml), se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-diclorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (84 mg; 74 %); CL/EM (ESI) 454 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,94 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,25 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,90 - 7,02 (m, 4H), 6,84 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,32 (sa, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,18 (d, *J*=8,5 Hz, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 92 (1-bencil-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 386 (M+H)

Compuesto 84 (1-(2-fluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 404 (M+H)

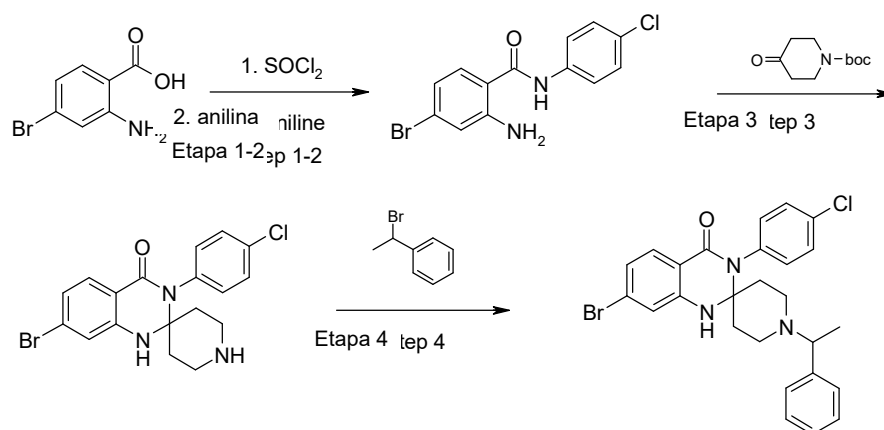
Compuesto 93 (1-(3-fluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 404 (M+H)

Compuesto 101 (1-(4-fluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 404 (M+H)

- Compuesto 76 (1-(3-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 420 (M+H)
- Compuesto 112 (1-(4-etilbencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 414 (M+H)
- 5 Compuesto 98 (1-((5-clorotiofen-2-il)metil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 426 (M+H)
- Compuesto 94 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 400 (M+H)
- 10 Compuesto 89 (3'-(4-metoxifenil)-1-(3-metilbencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 400 (M+H)
- Compuesto 72 (3'-(4-metoxifenil)-1-(4-metilbencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 400 (M+H)
- Compuesto 81 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometil)bencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 464 (M+H)
- 15 Compuesto 50 (1-(2-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 420 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,43 (sa, 1H), 6,83 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,92 (td, *J*=7,6, 0,7 Hz, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,12 - 7,22 (m, 5H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H) 7,94 (dd, *J*=7,8, 1,2 Hz, 1H)
- 20 Compuesto 85 (1-(4-clorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 420 (M+H)
- Compuesto 86 (3'-(4-metoxifenil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 436 (M+H)
- Compuesto 90 (3'-(4-metoxifenil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 436 (M+H)
- 25 Compuesto 95 (1-(2,6-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 422 (M+H)
- Compuesto 65 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2-(trifluorometoxi)bencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 470 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 3,21 - 3,27 (m, 2H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 6,80 - 6,84 (m, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 4H), 7,25 - 7,30 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,94 (dd, *J*=7,81, 1,56 Hz, 1H)
- 30 Compuesto 35 (1-bencil-3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de metilo); CL/EM (ESI) 444 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,99 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,59 (m, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,07 - 7,19 (m, 4H), 7,00 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 3,82 - 3,98 (m, 6H), 3,36 - 3,48 (m, 4H), 3,16 (d, *J*=8,9 Hz, 2H)
- 35 Compuesto 119 (3'-(4-metoxifenil)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 440 (M+H)
- Compuesto 124 (1-(2-clorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,02 (s, 1H), 7,70 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 4H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 7,02 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 6,68 (d, *J*=10,6 Hz, 1H), 6,59 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 3,39 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H)
- 40 Compuesto 123 (1-(4-clorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 482 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,02 (s, 1H), 7,69 (dd, *J*=8,6, 6,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,18 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,02 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,69 (dd, *J*=10,7, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (td, *J*=8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (s, 4H)
- 45

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto 26 (7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1-(1-feniletil)-1'H-espiro[piperidín-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

50



Etapa 1-2: Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 2-amino-4-bromo-benzoico (864 mg; 4,0 mmol), cloruro de tionilo (10 ml) y dimetilformamida catalítica (1 gota). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, se enfrió y el solvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (5 ml). Un matraz de fondo redondo aparte equipado se cargó con piperidina (948 mg; 12 mmol), 4-cloro-fenilamina (508 mg; 4,0 mmol) y diclorometano, y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla, se añadió gota a gota cloruro de acilo y se dejó que la reacción se atemperara hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para obtener 2-amino-4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (910 mg; 70 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 325 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,66 (sa, 1H), 7,52 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,62 (sa, 1H).

Etapa 3: Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-amino-4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (650 mg; 2,0 mmol), éster de *terc*-butilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (398 mg; 2,0 mmol), ácido para-toluenosulfónico monohidrato (380 mg; 2,0 mmol) y tolueno (20 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante 1 h lo que hizo que se formara un precipitado. La mezcla se enfrió, se filtró y el precipitado se resuspendió en acetato de etilo, se filtró y se secó al vacío para obtener la sal de tosilato de 7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (1,0 g; 85 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 406 (M+H).

Etapa 4: Se cargó un vial de centelleo con la sal de tosilato de 7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (116 mg; 0,2 mmol), carbonato de cesio (195 mg; 0,6 mmol) y acetonitrilo seco (4 ml). A esta mezcla se añadió (1-bromo-etil)-benceno (93 mg; 0,4 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, a continuación se diluyó con diclorometano (30 ml), se añadió a una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo (0-40 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1-(1-feniletil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (77 mg; 76 %); CL/EM (ESI) 511 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,77 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,67 (sa, 2H), 7,52 (sa, 1H), 7,43 (sa, 3H), 7,31 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 7,19 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 6,19 (sa, 1H), 4,52 (sa, 1H), 3,69 (sa, 2H), 3,53 (sa, 1H), 3,03 (sa, 1H), 2,86 (sa, 1H), 2,48 (sa, 1H), 2,34 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 2,15 (d, *J*=15,3 Hz, 1H), 1,89 (d, *J*=6,0 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 52 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometil)fenil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 566 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,03 - 7,15 (m, 3H), 7,01 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 6,95 (sa, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 1,93 - 2,31 (m, 4H), 1,67 - 1,87 (m, 2H)

Compuesto 7 (7'-bromo-3'-(4-diclorofenil)-1-(1-(3,4-difluorofenil)etil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 546 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,00 - 7,20 (m, 5H), 6,95 (d, *J*=1,6 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,34 (c, *J*=6,6 Hz, 1H), 2,95 (d, *J*=11,8 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 1,93 - 2,16 (m, 4H), 1,80 (td, *J*=13,1, 4,4 Hz, 1H), 1,69 (td, *J*=12,9, 4,4 Hz, 1H), 1,28 (d, *J*=6,7 Hz, 3H)

Compuesto 23 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espino[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 468 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,78 - 1,89 (m, 2H), 2,06 (d, *J*= 11,6 Hz, 2H), 2,14 (t, *J*= 11,7 Hz, 2H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,78 (s, 1H), 6,47 (dd, *J*= 9,8, 2,3 Hz, 1H), 6,59 (td, *J*= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 3H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,97 (dd, *J*= 8,6, 6,4 Hz, 1H)

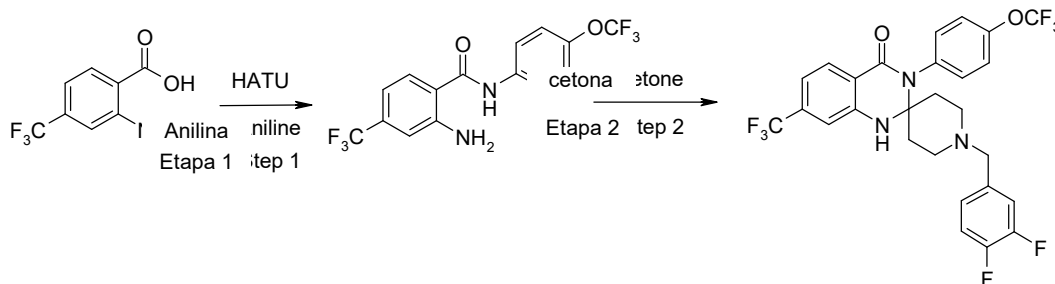
Compuesto 64 (3'-(4-clorofenil)-1-(3,4-difluorobencil)-7'-fluoro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 472 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,57 (td, *J*= 12,8, 4,2 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*= 12,7 Hz, 2H), 2,34 (t, *J*= 11,6 Hz, 2H), 2,59 (d, *J*= 11,7 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 6,55 (td, *J*= 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J*= 11,0, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*= 4,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 5H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,70 (dd, *J*= 8,7, 6,7 Hz, 1H)

Compuesto 69 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 522 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,96 (dd, *J*=8,6, 6,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 6H), 7,04 - 7,13 (m, 2H), 6,96 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, *J*=9,7, 2,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 3H), 1,80 (td, *J*=12,8, 4,4 Hz, 2H)

Compuesto 61 (7'-bromo-3'-(4-clorofenil)-1-(1-fenilpropil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 524 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,78 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, *J*=5,7, 2,7 Hz, 2H), 7,32 (c, *J*=6,7 Hz, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 6,99 (dd, *J*=8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,17 (dd, *J*=9,0, 5,1 Hz, 1H), 2,95 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,72 (d, *J*=11,5 Hz, 1H), 2,03 - 2,14 (m, 2H), 1,78 - 1,99 (m, 4H), 1,63 - 1,73 (m, 2H), 0,70 (t, *J*=7,3 Hz, 3H)

Compuesto 33 (7'-bromo-3'-(4-diclorofenil)-1-(1-(3,4-difluorofenil)propil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 560 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,79 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,07 - 7,19 (m, 3H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=1,6 Hz, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,12 (dd, *J*=8,9, 4,8 Hz, 1H), 2,95 (d, *J*=11,8 Hz, 1H), 2,66 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,77 - 2,00 (m, 4H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 0,69 (t, *J*=7,3 Hz, 3H)

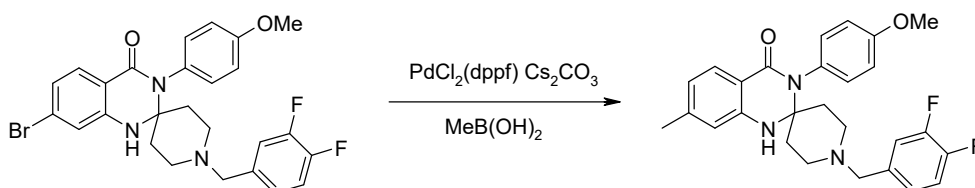
Ejemplo 8: Síntesis del compuesto 16 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Etapa 1: Se cargó un vial de centelleo se cargó con ácido 2-amino-4-trifluorometil-benzoico (410 mg; 2,0 mmol), 4-trifluorometoxi-fenilamina (531 mg; 3,0 mmol), diisopropiletilamina (1,0 ml; 6,0 mmol) y dimetilformamida seca (10 ml). A esta mezcla se añadió HATU (760 mg; 2,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 2-amino-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida (65 mg; 90 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 365 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,77 (sa, 1H), 7,62 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 5,70 (sa, 1H).

Etapa 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-amino-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida (110 mg; 0,3 mmol), 1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ona (68 mg; 0,3 mmol), ácido para-toluenosulfónico monohidrato (6 mg; 0,03 mmol) y tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó en un baño a una temperatura de 140 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se añadió a una solución sat. de Na₂CO₃ (ac.), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (140 mg; 82 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 572 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,07 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 3H), 7,03 - 7,18 (m, 4H), 6,92 - 6,98 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,17 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,08 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 1,82 (td, *J*=12,8, 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo 9: Síntesis del compuesto 60 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

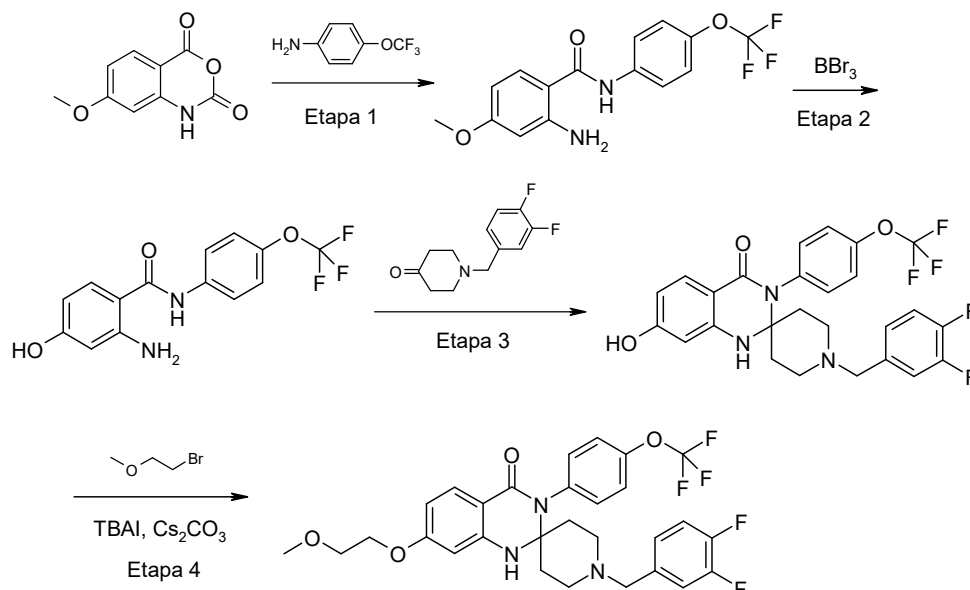


Se pusieron en un tubo sellado 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 17 (50 mg; 0,094 mmol) y ácido metilborónico (11 mg; 0,189 mmol). Se añadieron dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) a la mezcla de reacción, seguido de Pd(dppf)Cl₂ (4 mg; 0,004 mmol) y carbonato de cesio (92 mg; 0,283 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), salmuera (5 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando acetato de etilo/diclorometano (0-80 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-metil-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (31 mg; 71 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 464 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,76 - 1,89 (m, 2H), 2,00 - 2,22 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,67 - 2,79 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 - 7,00 (m, 3H), 7,02 - 7,19 (m, 4H), 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 63 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-etil-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 478 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,76 - 1,89 (m, 2H), 2,02 - 2,21 (m, 4H), 2,64 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,78 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 3H), 7,01 - 7,19 (m, 4H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H)
 Compuesto 19 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-fenil-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 526 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,86 (td, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 2H), 2,06 - 2,23 (m, 4H), 2,76 (dt, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,73 (s, 1H), 6,92 - 7,02 (m, 4H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H)

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto 121(1-(3,4-difluorobencil)-7'-(2-metoxietoxi)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Etapa 1: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1 para obtener 2-amino-4-hidroxi-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida (79 mg; 66 %); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -57,45 (sa, 3 F).

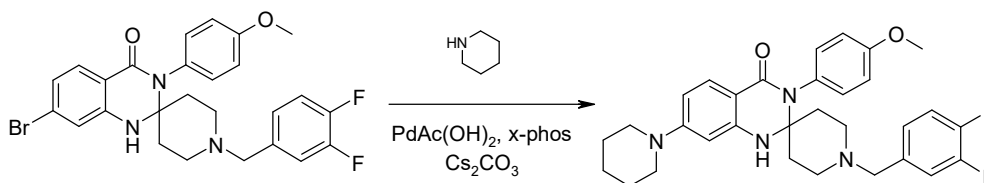
Etapa 2: A un vial de centelleo se le añadieron 2-amino-4-metoxi-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida (0,13 g; 0,39 mmol) y diclorometano seco (3 ml). El vial de reacción se enfrió a 0 °C tras lo cual se añadió lentamente gota a gota una solución de tribromuro de boro (1,16 ml; 1,16 mmol). Se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente durante 96 h. A continuación, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se detuvo con 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando heptanos/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para obtener 2-amino-4-hidroxi-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida (79 mg; 66 %) como un sólido de color beis; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,12 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: -57,44 (sa, 3 F).

Etapa 3: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 3 del ejemplo 4 para obtener 1-(3,4-difluorobencil)-7'-hidroxi-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (47 mg; 36 %); CL/EM (ESI) 520 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 4H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 2,31 - 2,41 (m, 2H), 1,96 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,47 - 1,58 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: -141,93 - -141,70 (m, 1 F) -139,76 - -139,53 (m, 1 F) -57,18 (sa, 3 F).

Etapa 4: Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(3,4-difluorobencil)-7'-hidroxi-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (21 mg; 0,04 mmol) y dimetilformamida seca (3 ml). Se añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (4,8 μl ; 6,8 mg; 0,05 mmol), seguido de yoduro de tetrabutilamonio (18,1 mg; 0,05 mmol) y carbonato de cesio (53 mg; 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando acetato de etilo/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-7'-(2-metoxietoxi)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (13 mg; 56 %) como un sólido de color amarillo claro; CL/EM (ESI) 578 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,56 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 3H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,58 (d, $J= 2,4$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J= 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,07 - 4,12 (m, 2H), 3,65 - 3,69 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,55 - 2,61 (m, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 2H), 1,98 (d, $J= 12,1$ Hz, 2H), 1,49 - 1,59 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: -141,97 - -141,69 (m, 1F) -139,81 - -139,50 (m, 1F) -57,18 (sa, 3F).

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto 83 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piperidin-1-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

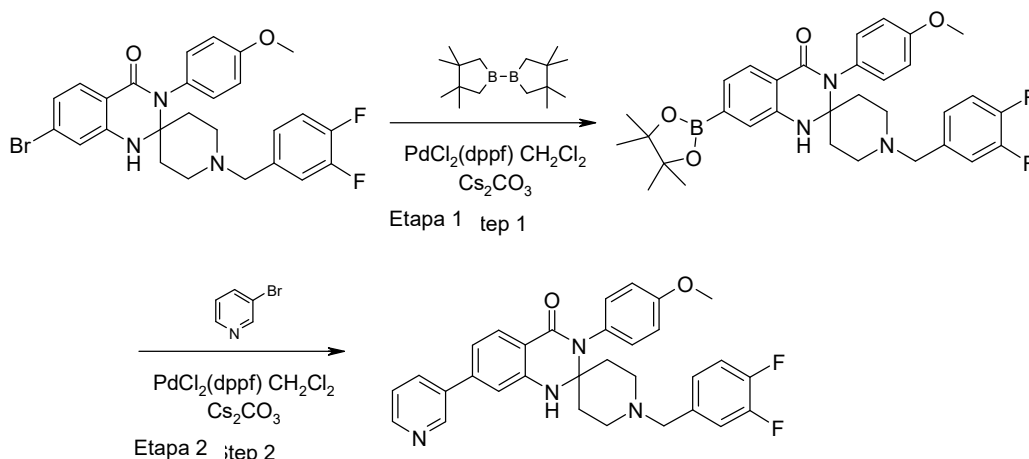


Se cargó un tubo sellado con 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 17, (50 mg; 0,09 mmol), piperidina (14 μl ; 0,14 mmol), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (14 mg; 0,03 mmol), carbonato de cesio (93 mg; 0,28 mmol) y, a continuación, se añadió dioxano a la mezcla de reacción. Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 min, y se añadió acetato de paladio(II) (4,3 mg; 0,02 mmol). La mezcla de reacción se degaseó adicionalmente con nitrógeno durante 2 min antes de sellar en tubo y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, salmuera y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando acetato de etilo/diclorometano (0-80 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piperidin-1-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona como un sólido de color amarillo pálido (25 mg, 50 %); CL/EM (ESI) 533 (M+H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 21 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-morfolino-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 589 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,49 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 4H), 7,06 (ddd, $J=6,5, 4,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1H), 3,71 - 3,76 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,16 - 3,22 (m, 4H), 2,57 (d, $J=12,1$ Hz, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 2H), 1,97 (d, $J=11,9$ Hz, 2H), 1,47 - 1,58 (m, 2H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: -141,90 - -141,66 (m, 1F) -139,73 - -139,51 (m, 1F) -57,18 (sa, 3F)

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto 40 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piperidin-3-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



5 **Etapa 1:** Se cargó un vial de centelleo con 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 17, (264 mg; 0,50 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (127 mg; 0,50 mmol), acetato de potasio (245 mg; 2,50 mmol) y dioxano (10 ml). La mezcla se degaseó con nitrógeno y, a continuación, se añadió PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (41 mg; 0,05 mmol) y la mezcla se degaseó adicionalmente y, después, se calentó a 90 °C durante 18 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando heptano/acetato de etilo (0-100 %) como eluyente para obtener 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (189 mg; 66 %); CL/EM (ESI) 576 (M+H), RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,95 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,96 (d, *J*=8,7 Hz, 3H), 4,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,72 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 2,01 - 2,17 (m, 4H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,37 (s, 11H).

10 **Etapa 2:** Se cargó un vial de centelleo con 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (29 mg; 0,05 mmol), 3-bromopiridina (16 mg; 0,10 mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (4 mg; 0,01 mmol), carbonato de cesio (49 mg; 0,15 mmol), agua (1 ml) y dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se degaseó con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía usando diclorometano/diclorometano/metanol/amoniaco (95:4,5:0,5) (0-50 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piridin-3-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (20 mg; 76 %); CL/EM (ESI) 527 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,88 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 3H), 6,92 - 7,01 (m, 4H), 4,81 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,19 (t, *J*=12,2 Hz, 2H), 2,10 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 1,82 - 1,93 (m, 2H).

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 73 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piridin-2-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

35 Compuesto 20 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(piridin-4-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 527 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,70 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 8,08 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=6,0 Hz, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 3H), 7,02 - 7,13 (m, 3H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,18 (t, *J*=12,3 Hz, 2H), 2,10 (d, *J*=12,5 Hz, 2H), 1,87 (td, *J*=12,8, 4,3 Hz, 2H)

40 Compuesto 11 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(furan-2-il)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 516 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,97 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J*=8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,97 (d, *J*=8,8 Hz, 3H), 6,76 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J*=3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,75 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,18 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,08 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,84 (td, *J*=12,8, 4,2 Hz, 2H)

45 Compuesto 6 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(furan-2-il)-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 570 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 1,77 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 2,10 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,74 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 6,54 (dd, *J*=3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=3,4 Hz, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,24 (m, 4H), 7,25 - 7,38 (m, 4H), 7,55 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H)

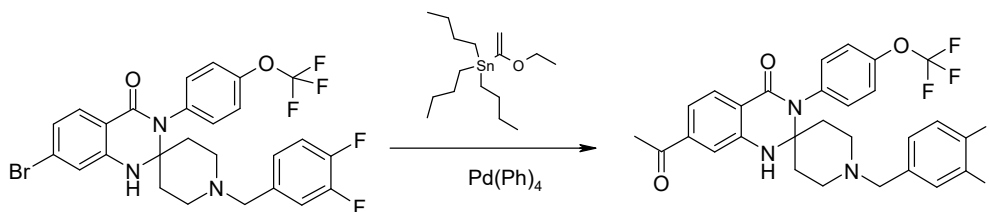
Compuesto 14 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(tiazol-2-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 533 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,03 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,16 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,02 - 7,13 (m, 2H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz, 3H), 4,84 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,76 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,04 - 2,21 (m, 4H), 1,85 (td, *J*=12,8, 4,2 Hz, 2H)

Compuesto 45 (1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-metoxifenil)-7'-(tiazol-5-il)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 533 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,02 - 7,18 (m, 5H), 6,92 - 7,02 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,77 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,19 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,04 - 2,12 (m, 2H), 1,86 (td, *J*=12,9, 4,2 Hz, 2H)

Compuesto 41 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(furan-2-il)-3'-(4-(metiltio)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 532 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 1,81 (dd, *J*=12,8, 4,3 Hz, 2H), 2,07 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,18 (t, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,54 (dd, *J*=3,4, 1,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,98 (sa, 1H), 7,02 - 7,23 (m, 5H), 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,1 Hz, 1H)

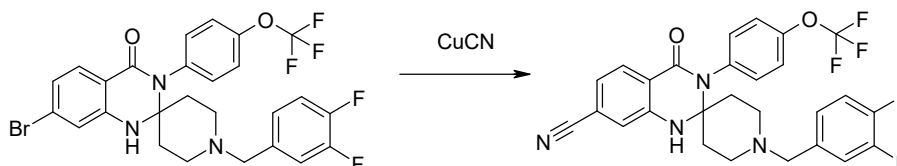
Compuesto 9 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(pirimidin-4-il)-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 582 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,29 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J*=5,4, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,60 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 2,42 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 2,02 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 1,59 (td, *J*=12,7, 4,4 Hz, 2H)); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,76 (d, *J*=8,7 Hz, 1F), -139,75 - -139,52 (m, 1F), -57,18 (sa, 3F)

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto 77 (7'-acetil-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



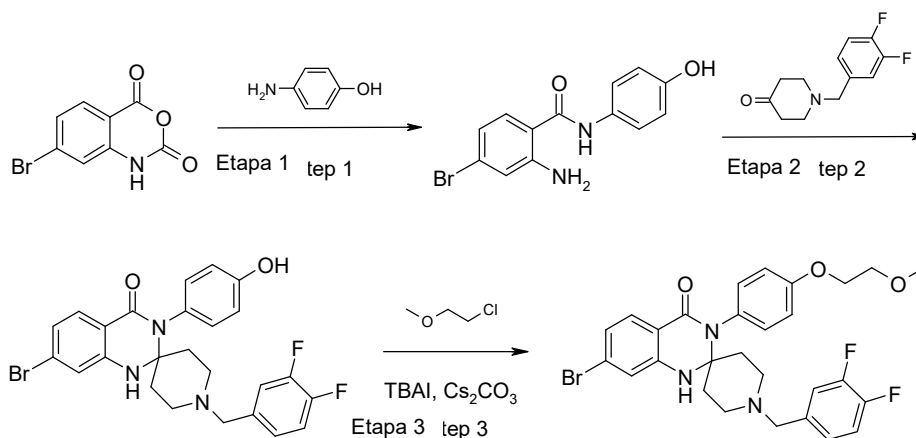
Se combinaron 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 32 (100 mg; 0,17 mmol), tributil-(1-etoxy-vinil)-estannano (66 µl; 0,19 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg; 3,5 µmol) en tolueno (2 ml). La mezcla de reacción se degaseó con nitrógeno durante 10 min y se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía usando diclorometano/acetato de etilo (0-20 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 7'-acetil-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (43 mg; 46 %) como un sólido de color amarillo; CL/EM (ESI) 546 (M+H); RMN ¹(400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 7,98 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,06 (d, *J*=11,1 Hz, 2H), 1,78 (d, *J*=4,3 Hz, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,36 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, *J*=7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 14: Síntesis del compuesto 79 (1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carbonitrilo)



Se cargó un vial de centelleo con 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 32 (291 mg; 0,50 mmol), cianuro de cobre (90 mg; 1,00 mmol) y 1-metil-pirrolidin-2-ona (1 ml). La mezcla de reacción se degaseó con nitrógeno y se calentó a 140 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH, el cobre insoluble se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía usando heptano/acetato de etilo (0-30 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-7'-carbonitrilo (50 mg, 19 %); CL/EM (ESI) 529 (M+H).

Ejemplo 15: Síntesis del compuesto 37 (7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



5

Etapa 1: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1 para obtener 2-amino-4-bromo-N-(4-hidroxi-fenil)-benzamida (0,49 g; 76 %) como un sólido de color amarillo; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,82 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 6,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 3H), 6,53 (s, 2H).

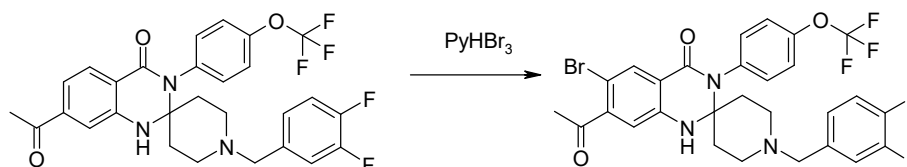
Etapa 2: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 4 para obtener 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-hidroxisfenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (0,35 g; 55 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 514 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,60 (s, 1H), 7,55 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 2H), 6,88 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,76 - 6,82 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,57 (d, *J*=10,7 Hz, 2H), 2,32 (t, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,90 (dd, *J*=12,6, 1,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,64 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,82 (sa, 1F) -139,77 - -139,51 (m, 1F).

Etapa 3: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 10 para obtener el compuesto del título 7'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (0,35 g; 55 %) como un sólido de color blanco; CL/EM (ESI) 572 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,56 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 3H), 6,96 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,10 - 4,15 (m, 2H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 1,93 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 1,59 (td, *J*=13,1, 4,7 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,89 - -141,69 (m, 1F) -139,75 - -139,50 (m, 1F).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 106 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 512 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,69 (dd, *J*=8,7, 6,7 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J*=10,8, 8,4 Hz, 1H), 7,25 (ddd, *J*=11,7, 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 3H), 6,96 - 7,01 (m, 2H), 6,80 (dd, *J*=11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,54 (td, *J*=8,7, 2,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,15 (m, 2H), 3,65 - 3,70 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 2,33 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 1,93 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 1,59 (td, *J*=12,9, 4,6 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: -141,77 (d, *J*=8,5 Hz, 1F), -139,73 - -139,49 (m, 1F), -107,18 (sa, 1F)

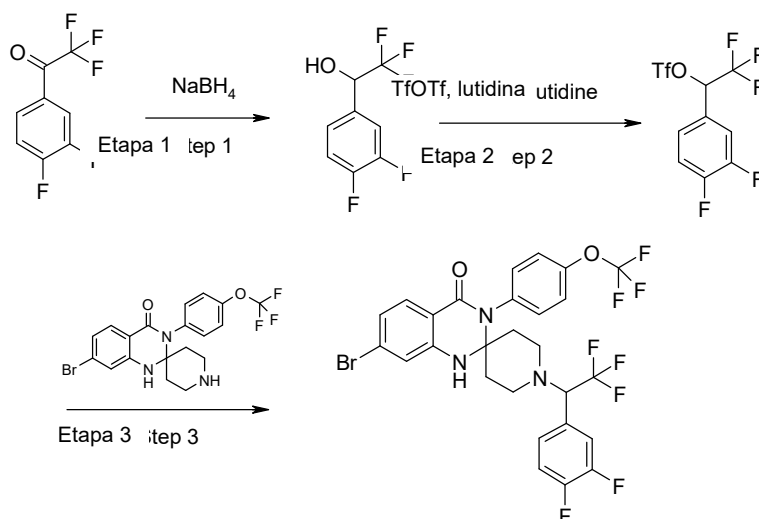
Ejemplo 16: Síntesis del compuesto 12 (7'-acetil-6'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



A una solución de 7'-acetil-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 77 (51 mg; 0,09 mmol) en etanol (1,6 ml) y agua (0,4 ml), se añadió gota a gota una solución de tribromuro de piridinio (43 mg; 0,14 mmol) en etanol (2 ml) durante un periodo de 30 min. La solución de reacción se agitó a continuación durante 2 h, antes se añadió una solución de tiosulfato de sodio al 10 %. Después, se ajustó el pH a 8 con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La

fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título 7'-acetil-6'-bromo-1-(3,4-difluorobencil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona; CL/EM (ESI) 625 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 8,09 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,02 - 7,16 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,73 (d, *J*=11,6 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,17 (sa, 3H), 2,05 (d, *J*=11,6 Hz, 3H), 1,78 (sa, 3H).

Ejemplo 17: Síntesis del compuesto 107 (7'-bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)



Etapa 1: Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación magnética con 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (0,500 g; 2,38 mmol) y metanol seco (10 ml). A esta mezcla se añadió borohidruro de sodio (0,135 g; 3,57 mmol) por partes. La reacción se dejó durante 1 h a TA, a continuación, se vertió en HCl diluido. Después de 10 min, esta se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución de carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó al vacío para obtener 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (500 mg, 99 %) como un aceite. El material se utilizó sin procesamiento adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación magnética y una entrada de nitrógeno con 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (0,442 g; 2,08 mmol), 2,6-lutidina (0,388 ml; 3,33 mmol) y ciclohexano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C en salmuera/baño de hielo. Se añadió anhídrido triflórico (3,13 ml; 3,13 mmol) gota a gota durante 30 minutos y se dejó la reacción agitando entre 0 y 10 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con ciclohexano (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para obtener éster 1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil del ácido trifluorometan-sulfónico (650 mg, 91 %).

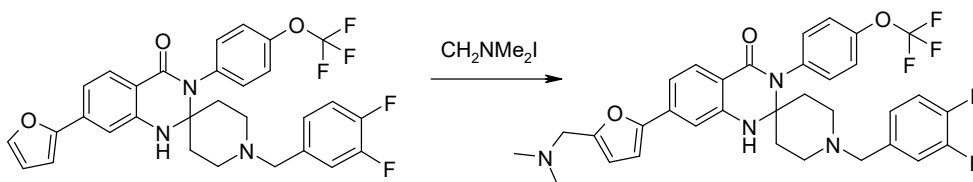
Etapa 3: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título 7'-bromo-1-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (22 mg; 22 %); CL/EM (ESI) 649 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,47 (m, 5H), 7,21 (sa, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 2H), 6,94 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 5,99 (d, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,32 (c, *J*=8,7 Hz, 1H), 2,77 - 2,94 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 1H), 2,46 (t, *J*=11,7 Hz, 1H), 2,00 - 2,15 (m, 2H), 1,76 (td, *J*=12,7, 4,4 Hz, 2H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 43 (7'-bromo-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona);

CL/EM (ESI) 631 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL *d*₄) δ ppm: 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,20 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 6,94 (dd, *J*=8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,32 (c, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,96 (m, 2H), 2,67 - 2,77 (m, 1H), 2,46 (t, *J*=11,8 Hz, 1H), 2,08 (t, *J*=9,9 Hz, 2H), 1,76 (td, *J*=12,7, 4,5 Hz, 2H)

Ejemplo 18: Síntesis del compuesto 117 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

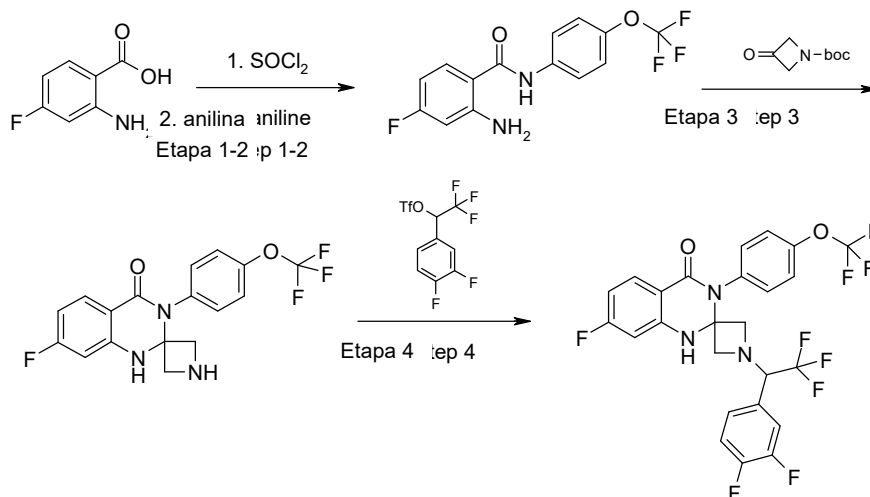


A una solución de 1-(3,4-difluorobencil)-7'-(furan-2-il)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona, compuesto 11 (14 mg; 0,026 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se le añadió dimetilmetileno-yoduro de amonio (20 mg; 0,106 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y a continuación se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml) y se agitó durante algún tiempo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando acetato de etilo/metanol como diluyente para obtener el compuesto del título 1-(3,4-difluorobencil)-7'-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (5,8 mg; 38 %) como una espuma blanquecina; CL/EM (ESI) 574 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 1,80 (dd, *J*=12,9, 4,2 Hz, 2H), 2,06 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,72 (d, *J*=12,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,91 (s, 1H), 6,36 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,8 Hz, 3H), 7,03 - 7,22 (m, 6H), 7,85 (d, *J*=8,1 Hz, 1H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 74 (1-(3,4-difluorobencil)-7'-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)-3'-(4-trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[piperidin-4,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 627 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm: 1,76 (d, *J*=4,2 Hz, 2H), 2,09 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,72 (sa, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 6,34 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 1H), 7,03 - 7,21 (m, 4H), 7,24 - 7,39 (m, 4H), 7,86 (d, *J*=8,1 Hz, 1H)

Ejemplo 19: Síntesis del compuesto 78 (1-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-7'-fluoro-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

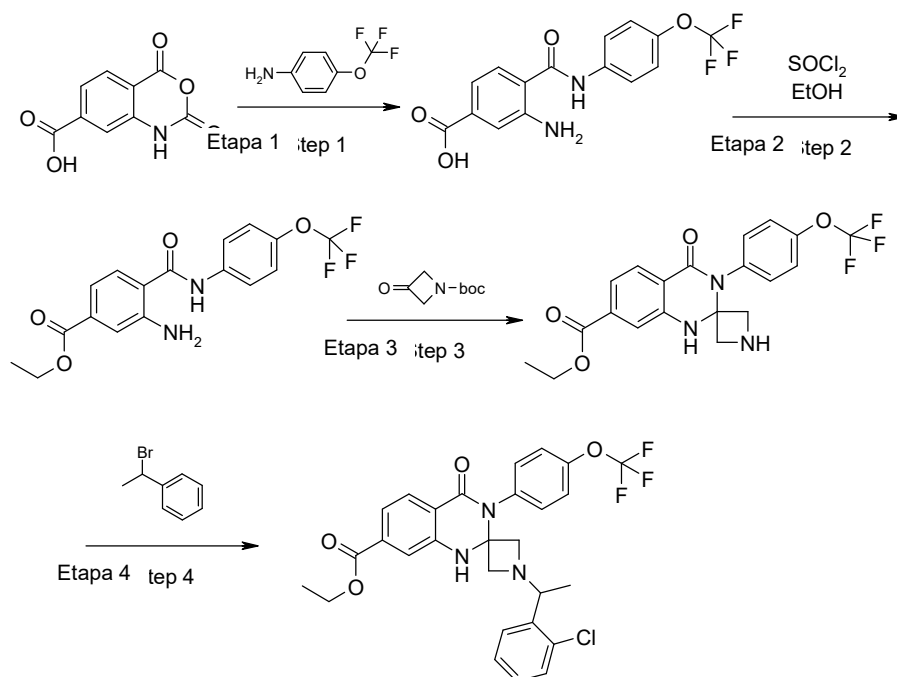


Preparado siguiendo el mismo procedimiento de las etapas 1 a 3 del ejemplo 7 y la etapa 3 del ejemplo 26 para obtener el compuesto del título 1-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-7'-fluoro-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (3 mg; 2 %); CL/EM (ESI) 562 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,93 (dd, *J*=8,6, 6,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,22 - 7,31 (m, 4H), 7,05 - 7,17 (m, 2H), 6,95 (sa, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 1H), 6,58 (dd, *J*=9,5, 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,62 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 3,54 (c, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,38 (m, 1H), 3,16 (d, *J*=8,2 Hz, 1H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 53 (7'-fluoro-1-(2,2,2-trifluoro-1-(3-fluorofenil)etil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 544 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,92 (dd, *J*=8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 6H), 7,03 - 7,13 (m, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 6,64 (td, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J*=9,6, 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,38 (m, 2H), 3,17 (d, *J*=8,3 Hz, 1H)

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 30 (1-(1-(2-clorofenil)etil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo)



5

Etapa 1: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 4 para obtener el ácido 3-amino-4-((4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoil)benzoico (2,97 g; 87 %).

Etapa 2: Se cargó Un matraz de fondo redondo equipado con condensador y entrada de nitrógeno con ácido 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazin-7-carboxílico (681 mg; 2,00 mmol) y etanol (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml; 20,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó a presión reducida para obtener 3-amino-4-((4-(trifluorometoxi)fenil)carbamoil)benzoato de etilo (715 mg; 97 %). El material se utilizó sin procesamiento adicional en la siguiente etapa; CL/EM (ESI) 369 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,81 (sa, 1H), 7,63 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*=8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,59 (sa, 1H), 4,39 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,41 (t, *J*=7,1 Hz, 2H).

Etapa 3: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 6 para obtener la sal de tosilato del 4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo (586 mg; 40 %); CL/EM (ESI) 422 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm: 7,93 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 3H), 7,50 - 7,61 (m, 5H), 7,22 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 4,36 - 4,49 (m, 4H), 4,29 (d, *J*=13,1 Hz, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,40 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 7 para obtener el compuesto del título 1-(1-(2-clorofenil)etil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo (45 mg; 32 %); CL/EM (ESI) 560 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,99 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=4,1, 2,8 Hz, 2H), 7,24 - 7,38 (m, 7H), 7,10 - 7,23 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,41 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,68 (c, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,26 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 3,19 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,13 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 1,43 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

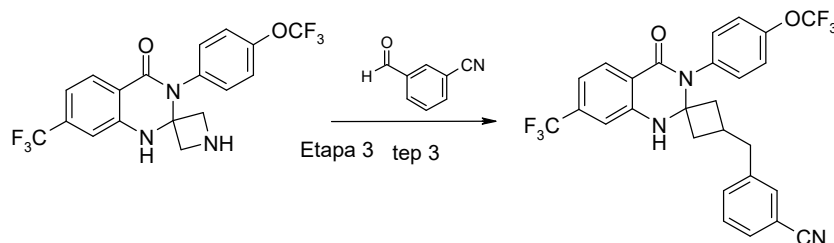
Compuesto 34 (1-(1-(3,4-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo)

Compuesto 87 (1-(1-(4-fluorofenil)etil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo); CL/EM (ESI) 544 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 3H), 7,10 (dd, *J*=8,5, 5,5 Hz, 2H), 6,94 (t, *J*=8,6 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,41 (c, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,51 (m, 1H), 3,15 - 3,21 (m, 1H), 3,03 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 1,43 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,11 (d, *J*=6,4 Hz, 3H)

Compuesto 18 (1-(2-clorobencil)-4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-7'-carboxilato de etilo); CL/EM (ESI) 546 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm: 7,99 (d,

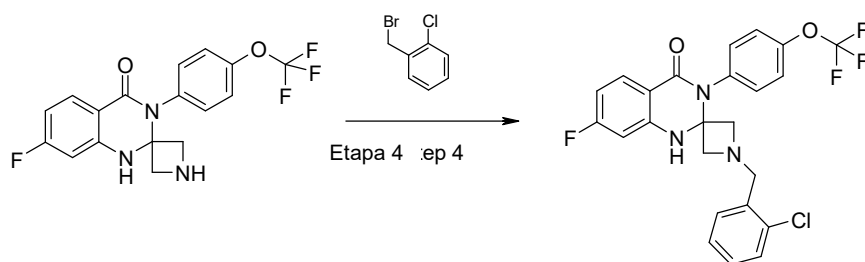
$J=8,1$ Hz, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,24 - 7,29 (m, 3H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,41 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J=7,1$ Hz, 3H)

- 5 **Ejemplo 21:** Síntesis del compuesto 91 (3-((4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-1-il)metil)benzonitrilo)



- 10 Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 8 y la etapa 2 del ejemplo 6. **Etapa 3:** Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 7 para obtener el compuesto del título 3-((4'-oxo-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-7'-(trifluorometil)-3',4'-dihidro-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-1-il)metil)benzonitrilo (67 mg; 99 %); RMN ^1H (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm: 7,99 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,34 - 7,41 (m, 4H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,12 - 7,16 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,70 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 3,18 - 3,24 (m, 2H).

Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 70 (1-(2-clorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

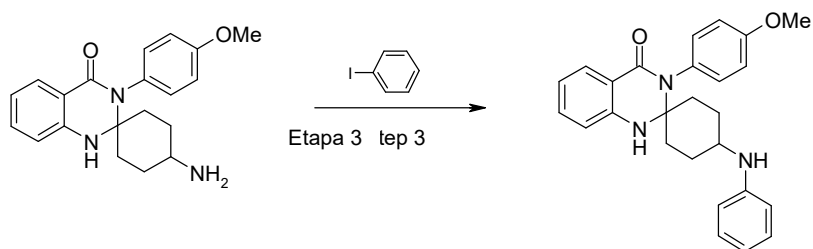


Preparado siguiendo el mismo procedimiento hasta la etapa 3 del ejemplo 19. **Etapa 4:** Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 7 para obtener el compuesto del título 1-(2-clorobencil)-7'-fluoro-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (632 mg; 26 %); CL/EM (ESI) 492 (M+H).

El siguiente compuesto se sintetizó de forma análoga:

Compuesto 82 (7'-fluoro-1-(1-(4-fluorofenil)etil)-3'-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1'H-espiro[azetidín-3,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona); CL/EM (ESI) 490 (M+H); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm: 7,93 (dd, $J=8,6$, 6,3 Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J=8,5$, 5,5 Hz, 2H), 6,94 (t, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,59 - 6,66 (m, 1H), 6,55 (dd, $J=9,7$, 2,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,50 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 3,08 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J=6,4$ Hz, 3H)

Ejemplo 23 – Síntesis del compuesto 44 (3'-(4-metoxifenil)-4-(fenilamino)-1'H-espiro[ciclohexan-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona)

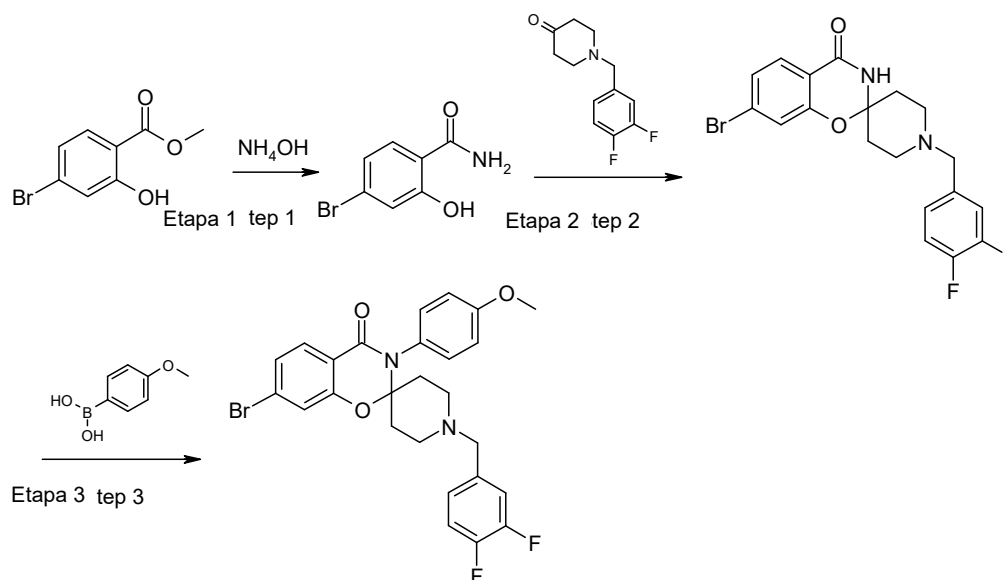


Preparado siguiendo el mismo procedimiento hasta la etapa 2 del ejemplo 1; CL/EM (ESI) 338 (M+H); RMN ¹H (METANOL-*d*₄) δ: 7,79 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,37 - 7,44 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 7,14 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,87 - 7,08 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 4H), 2,25 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 4H), 1,57 - 1,68 (m, 2H).

5 **Etapa 3:** Un vial de centelleo se cargó con sal de tosilato de 4-amino-3'-(4-metoxifenil)-1'H-espiro[ciclohexan-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (127 mg; 0,25 mmol), yodobenceno (50 mg; 0,25 mmol), X-Phos (20 mg; 0,04 mmol), carbonato de cesio (244 mg; 0,75 mmol) y dioxano (2,5 ml). La mezcla de reacción se degaseó con N₂ y, a continuación, se añadió Pd(OAc₂) (7 mg; 0,03 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 5 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía usando heptano/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 3'-(4-metoxifenil)-4-(fenilamino)-1'H-espiro[ciclohexan-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-ona (10 mg; 10 %); CL/EM (ESI) 414 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,99 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 6,90 - 7,01 (m, 3H), 6,79 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,69 (t, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,49 - 6,56 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,49 (sa, 1H), 3,10 - 3,19 (m, 1H), 2,24 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 2,09 (d, *J*=13,1 Hz, 2H), 1,67 (td, *J*=13,6, 3,6 Hz, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 24: Síntesis del compuesto 108 (7-bromo-1'-(3,4-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)espiro[benzo[e][1,3]oxazin-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona)

20



25 **Etapa 1:** A una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-2-hidroxi-benzoico (4,62 g; 20,0 mmol) en isopropanol (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió hidróxido de amonio (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-bromo-2-hidroxi-benzamida (2,6 g; 60 %). El material se utilizó sin procesamiento adicional en la siguiente etapa.

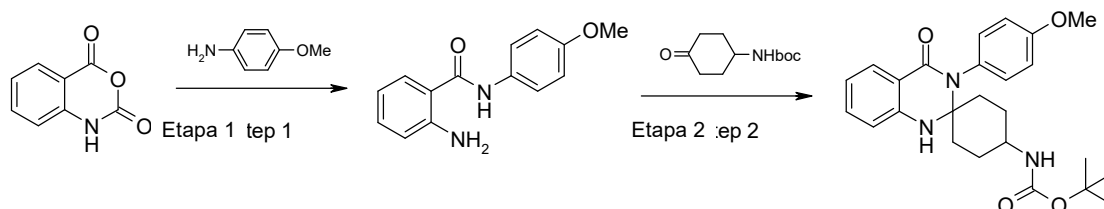
30 **Etapa 2:** Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-bromo-2-hidroxi-benzamida (864 mg; 4,00 mmol), 1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ona (901 mg; 4,00 mmol), ácido para-tolueno-4-sulfónico hidrato (76,1 mg; 0,40 mmol) y tolueno (10 ml). La mezcla se calentó en un baño a una temperatura de 140 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El material se purificó mediante cromatografía usando diclorometano/acetato de etilo (0-100 %) a continuación, diclorometano/diclorometano/metano/amonio (95:4,5:0,5), gradiente de 0 a 100 % como eluyente para obtener 7-bromo-1'-(3,4-difluorobencil)espiro[benzo[e][1,3]oxazin-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (800 mg, 47 %); CL/EM (ESI) 423 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ: 7,79 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,21 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,62 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,20 (d, *J*=13,2 Hz, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H).

35 **Etapa 3:** A una mezcla de 7-bromo-1'-(3,4-difluorobencil)espiro[benzo[e][1,3]oxazin-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (106 mg; 0,25 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (76 mg; 0,50 mmol), acetato de cobre (90 mg; 0,50 mmol), tamices molecular de 4 A y diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (50,6 mg; 0,50 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de celite y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía usando heptano/acetato de etilo (0-70 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 7-bromo-1'-(3,4-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)espiro[benzo[e][1,3]oxazin-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (16 mg; 12 %); CL/EM (ESI) 529 (M+H); RMN ¹H

40

(CLOROFORMO-d) δ : 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,02 - 7,16 (m, 4H), 6,97 (d, $J=8,7$ Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,68 (d, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,17 (d, $J=12,6$ Hz, 2H), 1,82 (td, $J=12,9$, 4,4 Hz, 2H).

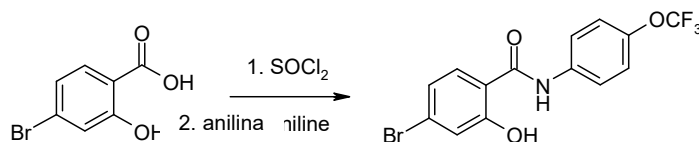
- 5 **Ejemplo 25:** Síntesis del compuesto 88 ((3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-quinazolin]-4-il)carbamato de *tert*-butilo)



10 **Etapa 1:** Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 1 del ejemplo 1.

Etapa 2: Preparado siguiendo el mismo procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 4 para obtener el compuesto del título (3'-(4-metoxifenil)-4'-oxo-3',4'-dihidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-quinazolin]-4-il)carbamato de *tert*-butilo; CL/EM (ESI) 438 (M+H); RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ : 7,98 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,11 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,90 - 6,98 (m, 3H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,40 (sa, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (sa, 1H), 2,17 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 1,92 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,58 - 1,77 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (d, $J=14,4$ Hz, 2H).

15 **Ejemplo 26:** Síntesis del compuesto 125 (4-bromo-2-hidroxi-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida) (compuesto de referencia)

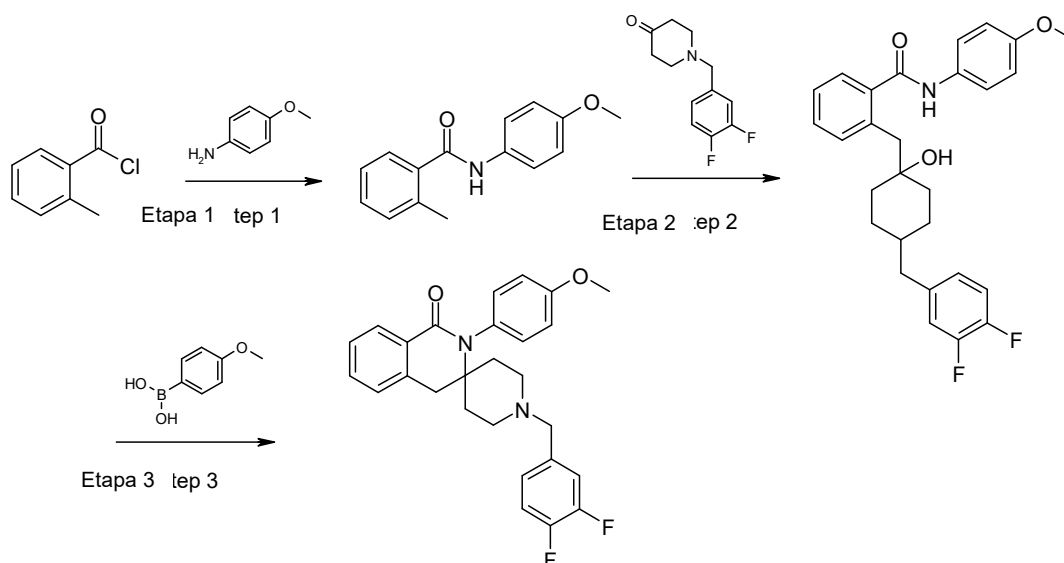


20 Se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 2-amino-4-bromo-benzoico (868 mg; 4,0 mmol), cloruro de tionilo (10 ml) y dimetilformamida catalítica (1 gota). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h, se enfrió y el solvente se evaporó a presión reducida, seguido de una segunda evaporación tras añadir una pequeña cantidad de tolueno. El

25 aceite resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadieron piridina (1 ml, 12 mmol) y 4-trifluorometoxi-fenilamina (709 mg; 4,0 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió a una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml), se extrajo con diclorometano (3×50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía usando heptanos/acetato de etilo (0-50 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 4-bromo-2-hidroxi-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida (800 mg, 53 %).

30

Ejemplo 27: Síntesis del compuesto 126 (1'-(3,4-difluorobencil)-2-(4-metoxifenil)-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona)



Etapa 1: A una solución de 4-metoxi-fenilamina (2,46 g; 20,0 mmol), dimetil-piridin-4-il-amina (24,4 mg; 0,20 mmol) y trietilamina (6,07 g; 60,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de 2-metil-benzoilo (3,09 g; 20,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se vertió en agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para obtener N-(4-metoxi-fenil)-2-metil-benzamida (4,8 g; 99 %). El material se utilizó sin procesamiento adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de N-(4-metoxi-fenil)-2-metil-benzamida (724 mg, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio 1,6 M (4,1 ml; 6,60 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y se añadió 1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ona (676 mg, 3,00 mmol) como una solución en THF. La reacción se agitó durante 1 h y se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía usando diclorometano/diclorometano/metanol/amonio (95:4,5:0,5), gradiente de 0 a 100 % como eluyente para obtener 2-[1-(3,4-difluoro-bencil)-4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil]-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (520 mg, 37 %); CL/EM (ESI) 467 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,28 (m, 3H), 7,00 - 7,13 (m, 2H), 6,89 - 6,95 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,64 (d, J=11,3 Hz, 2H), 2,39 (t, J=10,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,84 (m, 2H), 1,66 - 1,74 (m, 2H).

Etapa 3: Una mezcla de 2-[1-(3,4-difluoro-bencil)-4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil]-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida (467 mg; 1,00 mmol) y ácido polifosfórico (100 g; 1021 mmol) se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se añadió a una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía usando heptano/acetato de etilo (40-80 %) como eluyente para obtener el compuesto del título 1'-(3,4-difluorobencil)-2-(4-metoxifenil)-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona (244 mg; 54 %); CL/EM (ESI) 449 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,26 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 3H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 1,88 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga:

Compuesto 127 (1'-(3,4-difluorobencil)-6-fluoro-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolin-3,4'-piperidin]-1-ona); CL/EM (ESI) 521 (M+H); RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 8,27 (dd, J=8,7, 5,8 Hz, 1H), 7,01 - 7,22 (m, 7H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,75 (t, J=6,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,11 (t, J= 10,5 Hz, 2H), 1,83 (d, J=12,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H)

Tabla 1

N.º de compuesto	CL/EM tR min)	CL/EM m/z M+H]	hrmGluR4/HEK293T-hmGluR4 (EC ₅₀) A > 10 µM B = 1-10 µM C < 1 µM
1			C
2	1,70	552	C
3			C

ES 2 796 858 T3

4			C
5	1,28	544	C
6	1,44	570	C
7	1,26	546	C
8	1,45	596	C
9	1,51	582	C
10	1,56	570	C
11	1,19	516	C
12	1,41	625	C
13	3,63	482	C
14	1,10	533	C
15	0,90	472	C
16	1,48	572	C
17	1,47	528	C
18	2,04	546	C
19			C
20	0,73	527	C
21	1,59	589	C
22	1,53	612	C
23			C
24	1,53	546	C
25	1,26	532	C
26	1,24	510	C
27	1,63	597	C
28	1,54	546	C
29	1,48	576	C
30	2,16	560	C
31	1,57	590	C
32	1,38	584	C
33			C
34			C
35	1,02	444	C
36	1,35	562	C
37	1,53	572	C
38	3,93	482	C
39	1,20	480	C
40	0,87	527	C
41	1,29	532	C
42	1,43	561	C

ES 2 796 858 T3

43	2,20	631	C
44	1,55	414	C
45	1,04	533	C
46	2,01	630	C
47	2,04	597	C
48	1,30	574	C
49	1,18	562	C
50	1,39	420	C
51	1,55	516	C
52	1,37	566	C
53	2,07	544	C
54	1,44	482	C
55	3,94	498	C
56	1,46	454	C
57	2,04	597	C
58	1,60	602	C
59 (compuesto de referencia)	1,35	484	C
60			C
61	1,16	524	C
62	3,80	482	C
63			C
64			C
65	1,76	470	C
66	1,45	482	B
67	3,80	498	B
68 (compuesto de referencia)	1,11	462	B
69	1,27	522	B
70	1,89	492	B
71	1,07	496	B
72	0,93	400	B
73			B
74	0,89	627	B
75	3,55	473	B
76			B
77	1,27	546	B
78	2,09	562	B

ES 2 796 858 T3

79	1,30	529	B
80	1,18	450	B
81	1,64	464	B
82	1,78	490	B
83			B
84	0,93	404	B
85	1,34	420	B
86	1,42	436	B
87	1,90	544	B
88	1,72	438	B
89	0,95	400	B
90	1,39	436	B
91			B
92	0,77	386	B
93	0,95	404	B
94	0,97	400	B
95	1,41	422	B
96	1,33	482	B
97	1,54	547	B
98	1,32	426	B
99	1,38	606	B
100 (compuesto de referencia)	1,07	469	B
101	0,84	404	B
102	1,96	616	B
103	1,44	549	B
104	3,53	448	B
105	1,29	442	B
106	1,34	512	B
107	2,22	649	C
108	1,46	529	B
109	1,09	428	B
110	2,14	632	B
111	3,34	448	B
112	1,08	414	B
113	1,54	550	B
114	0,73	432	B
115	3,59	482	B

116	2,99	439	B
117	0,60	574	B
118	1,42	547	B
119	1,60	440	B
120	1,45	549	B
121	1,59	578	B
122	0,93	466	B
123	3,95	482	B
124	3,85	482	B
125 (compuesto de referencia)			C
126	1,12	449	B
127	1,61	521	B

II. Ensayos biológicos

Ensayo de AMPc en células HEK-293 mGluR4 con EC20 de L-glutamato

5 Usando un formato de células mGluR4 en suspensión, se utilizó forskolina 10 μ M (concentración final) para inducir la producción de AMPc.

10 La prueba de actividad alostérica positiva de los compuestos de la invención a EC₂₀ (2,3 μ M para mGluR4 y 4,3 μ M para mGluR6) de L-glutamato, AMPc kit dynamic2 está indicada para la determinación cuantitativa directa de AMPc y su principio se basa en la tecnología HTRF.

Reactivos:

15 Células: células HEK293T mGluR4 de Multispan, n.º de catálogo C1191A, n.º de lote C1191a-040910.
Medios de cultivo: DMEM + GlutMAX1 + FBS dializado al 10 %, piruvato de sodio 100 mM, puromicina 1 μ g/ml.
Medios en condiciones de privación de glutamina: DMEM sin GlutaMax para el sembrado en placas de las células (privación de glutamina durante toda la noche). DMEM con alta concentración de glucosa, sin rojo fenol, glutamina ni
20 piruvato de sodio + FBS dializado al 10 %, piruvato de sodio 100 mM, puromicina 1 μ g/ml, Hepes 10 mM.
Solución salina balanceada de Hanks, HBSS de Invitrogen
Placa HiBase de bajo volumen blanca de 384 pocillos de Greiner (784075)
Kit AMPc dynamic2 de Cisbio Bioassays
25 Glutamato: ácido L-glutámico, sal monosódica, monohidrato al 98 %, de Sigma-Aldrich
Preparación de células: dividir las células al 80-90 % de confluencia. Al día siguiente, lavar las células con DMEM sin GlutaMax y cambiar a medio de privación de glutamina. Incubar durante toda la noche.

Ensayo:

30 Preparación de la placa del compuesto: realizar diluciones seriadas del compuesto (utilizar la placa Matrix 4341), utilizando el protocolo de la plataforma de manipulación de líquidos Bravo (dilución en serie del compuesto) que añade DMSO a las columnas 1-24 (excepto las columnas 3 y 13). Los compuestos diluidos en serie se colocan en las columnas 3 y 13 a una relación 1:3; 10 puntos (10 μ l del compuesto a 3 mM en 20 μ l de DMSO). Utilizar la plataforma de manipulación de líquidos Bravo para transferir 1 μ l de la placa de dilución en serie a la placa Matrix 4314 para obtener
35 las placas también.

Preparación del tampón de dilución del compuesto:

40 Diluir la solución madre de forskolina 20 mM (en DMSO) en tampón HBSS para obtener una solución 20 μ M (tampón de forskolina, solución 2 \times). Al tampón de forskolina, añadir glutamato a una concentración de 8 μ M (tampón de dilución del compuesto; EC₂₀ de glutamato 2 \times y forskolina).

5 Utilizando un dispensador Multidrop, añadir 50 µl/pocillo de tampón de dilución del compuesto a las columnas 1-22 de la placa tampón del compuesto con 2 µl. Las columnas 23 y 24 recibirán tampón de forskolina que contiene glutamato 400 µM (EC100 de glutamato; solución 2×). Las columnas 1 y 2 recibirán el tampón de dilución del compuesto que contiene EC20 de glutamato, que es el control basal. Añadir una dosis-respuesta de glutamato a la fila P de la placa del compuesto. Preparar la dosis-respuesta diluyendo en serie el glutamato en una relación 1:3 en tampón de forskolina a partir de glutamato 2 mM (2×). Diluir el glutamato 9 veces y transferir a la placa del compuesto.

10 Preparación de las placas de células:

10 Recogida de células: lavar las células con HBSS-HEPES 10 mM previamente calentado (sin Ca Mg) y disociar las células del matraz con solución de verseno. Centrifugar las células, retirar el sobrenadante y resuspender en HBSS + Hepes 10 mM previamente calentado. Contar las células y centrifugar. Eliminar el sobrenadante y resuspender las células en HBSS + Hepes (con Ca Mg) a una densidad de 400 000 células/ml.

15 Realización del ensayo:

20 Dispensar 5 µl de la placa del compuesto diluido en la placa para células de bajo volumen de Greiner usando la plataforma de manipulación de líquidos Bravo. Usando un dispensador Multidrop con el casete de tubo pequeño, dispensar 5 µl de células (2000 células/pocillo) sobre los compuestos contenidos en las placas de bajo volumen. Incubar las células a 37 °C con CO₂ al 5 % durante 30 min en el incubador.

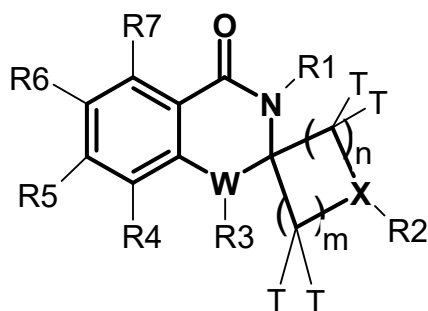
Ensayo para AMPc:

25 Preparar AMPc-d2 y anti-AMPc-citrato según las indicaciones del ensayo en dos etapas (véase el manual de Cisbio) y añadir 10 µl de la mezcla de reactivo a cada pocillo de la placa de ensayo usando el dispensador Multidrop. Incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos y leer en el lector de placas Envision utilizando el protocolo HTRF para 384 pocillos de AMPc mGluR de bajo volumen. La lectura es el cociente de fluorescencia calculado (665 nM/615 nM * 10 000).

30 Las medidas de la mitad de la concentración eficaz máxima (EC₅₀) de los compuestos de la invención se muestran en la tabla 1.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

donde:

W indica N, O o CH;

X indica N o CH;

R1 indica cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;

R2 indica (NY)_p-alquilo, (NY)_p-cicloalquilo, (NY)_p-cicloalquilalquilo, (NY)_p-heterociclilo, (NY)_p-heterocicilalquilo, (NY)_p-arilo, (NY)_p-arilalquilo, (NY)_p-heteroarilo, (NY)_p-heteroarilalquilo, (NY)_p-C(O)-alquilo, (NY)_p-C(O)-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)-alquil-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)-heterociclilo, (NY)_p-C(O)-alquil-heterociclilo, (NY)_p-C(O)-arilo, (NY)_p-C(O)-alquil-arilo, (NY)_p-C(O)-heteroarilo, (NY)_p-C(O)-alquil-heteroarilo, (NY)_p-C(O)O-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)O-alquil-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)O-heterociclilo, (NY)_p-C(O)O-alquil-heterociclilo, (NY)_p-C(O)O-arilo, (NY)_p-C(O)O-alquil-arilo, (NY)_p-C(O)O-heteroarilo, (NY)_p-C(O)O-alquil-heteroarilo, (NY)_p-C(O)NH-alquilo, (NY)_p-C(O)NH-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)NH-alquil-cicloalquilo, (NY)_p-C(O)NH-heterociclilo, (NY)_p-C(O)NH-alquil-heterociclilo, (NY)_p-C(O)NH-arilo, (NY)_p-C(O)NH-alquil-arilo, (NY)_p-C(O)NH-heteroarilo, (NY)_p-C(O)NH-alquil-heteroarilo, (NY)_p-S(O)₂-alquilo, (NY)_p-S(O)₂-cicloalquilo, (NY)_p-S(O)₂-alquil-cicloalquilo, (NY)_p-S(O)₂-heterociclilo, (NY)_p-S(O)₂-alquil-heterociclilo, (NY)_p-S(O)₂-arilo, (NY)_p-S(O)₂-alquil-arilo, (NY)_p-S(O)₂-heteroarilo, (NY)_p-S(O)₂-alquil-heteroarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;

R3 si W es N o CH, R3 indica H o alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;

si W es O, R3 está ausente;

R4, R6, R7 independientemente entre sí indica H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquilo, O-alquil-heterociclilo, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, C(O)-alquilo, C(O)-heterociclilo, S(O)₂-Y; donde alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;R5 indica H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, C(O)-alquilo, C(O)-heterociclilo, S(O)₂-Y; donde alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;T indica independientemente entre sí H, alquilo, halógeno, F, Cl, Br, I, OH, CN, NO₂, NYY, CF₃, OCF₃, O-alquilo, O-alquil-heterociclilo, alquil-NYY, O-alquil-arilo, O-alquil-heteroarilo, O-alquil-NYY, O-alquil-O-alquilo, C(O)OY, C(O)NY-alquil-NYY, C(O)NYY, S(O)₂-Y, S-alquilo; o dos sustituyentes T adyacentes pueden también formar junto con los átomos a los que están unidos cicloalquilo o heterociclilo;

Y indica independientemente entre sí H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquil-O-alquilo;

n, m independientemente entre sí indican 1 o 2;

p indica independientemente entre sí 0 si X es N o indica independientemente entre sí 1 si X es CH;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde

n, m ambos indican 2;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 **3.** Compuesto según la reivindicación 1, donde

n, m ambos indican 1;

10 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 4.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

15 X indica N;
P indica 0;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 20 **5.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

X indica CH;
P indica 1;

25 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 6.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

30 R1 indica cicloalquilo o arilo o heteroarilo, que puede opcionalmente estar sustituido con uno o más sustituyentes T idénticos o diferentes;

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 35 **7.** Compuesto según la reivindicación 6, donde

40 R1 indica ciclopropilo, fenilo, metil-fenilo, 1-metil-fen-4-ilo, 1-metil-fen-3-ilo, hidroxifenilo, 1-hidroxifen-2-ilo, 1-hidroxifen-3-ilo, 1-hidroxifen-4-ilo, metoxifenilo, 1-metoxifen-4-ilo, 1-metoxifen-3-ilo, 1-metoxifen-2-ilo, fluoro-fenilo, 1-fluoro-fen-4-ilo, fluoro-metoxifenilo, bromo-fenilo, 1-bromo-fen-4-ilo, ciano-fenilo, 1-ciano-fen-4-ilo, 1-metoxi-2-fluoro-fen-4-ilo, piridilo, piridin-3-ilo, metoxipiridilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, tiazolilo, tiazol-2-ilo, bencimidazolilo, bencimidazol-2-ilo, pirazolilo, pirazol-3-ilo, metilpirazolilo, 1-metil-3-pirazol-3-ilo, metil-benzofuranilo, 2-metil-benzofuran-5-ilo, dimetil-aminoetoxifenilo, 1,1-dimetil-aminoetoxifen-4-ilo, metoxi-etoxifenilo, 2-metoxi-etoxifen-4-ilo, cloro-fenilo, 1-cloro-fen-4-ilo, trifluorometoxifenilo, 1-trifluorometoxifen-4-ilo, trifluorometil-fenilo, 1-trifluorometil-fen-4-ilo, trifluorometil-cloro-fenilo, 1-trifluorometil-2-cloro-fen-4-ilo, trifluorometoxi-cloro-fenilo, 1-trifluorometoxi-2-cloro-fen-4-ilo, metil-sulfonil-fenilo, 1-metil-sulfonil-fen-4-ilo, metil-tio-fenilo, metil-tio-fen-4-ilo;

50 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

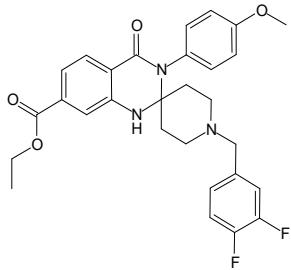
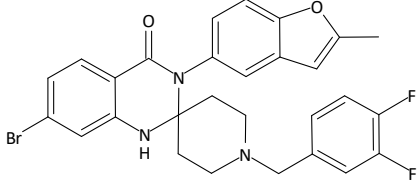
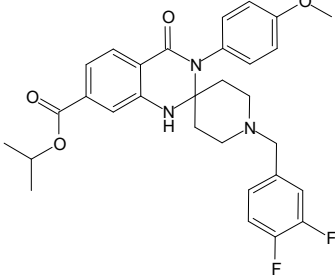
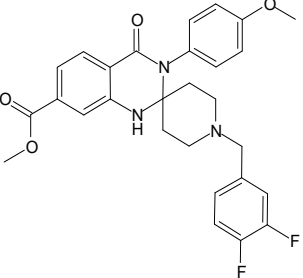
- 8.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde

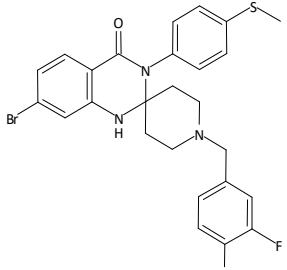
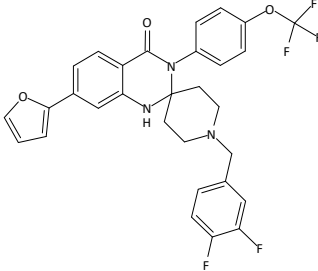
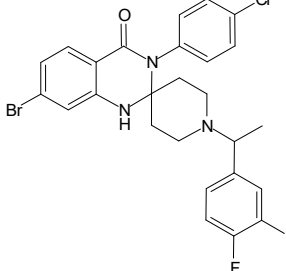
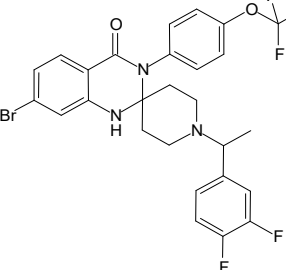
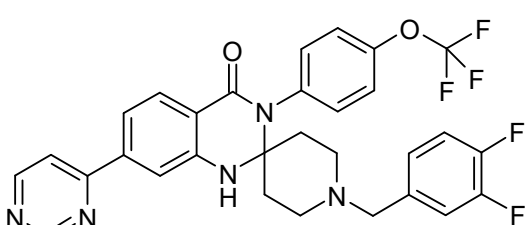
55 R2 indica metilo, etilo, propenilo, ciclopropilmetilo, fenilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, trifluorometoxifenilmetilo, cloro-fenilmetilo, cloro-feniletilo, difluoro-fenilmetilo, ciano-fenilmetilo, hidroxifenilmetilo, piridilmetilo, fluoro-piridilmetilo, fluoro-fenilmetilo, fluoro-feniletilo, dimetil-fenilmetilo, metil-fenilmetilo, benzo[1,3]dioxolmetilo, metoxi-fenilmetilo, cloro-tiofenilmetilo, etil-fenilmetilo, dicloro-fenilmetilo, cloro-feniletilo, cloro-fenilpropilo, difluoro-feniletilo, metil-pirrolilmetilo, metil-furanilmetilo, quinolinilmetilo, isoquinolinilmetilo, bromotiazolilmetilo, metil-pirazolilmetilo, difluoro-fenilpropilo, metil-tiazolilmetilo, metil-isooxazolilmetilo, [1,2,4]-oxadiazolilmetilo, metil-imidazolilmetilo, imidazo-piridilmetilo, fluoro-fenilmetilo, trifluorometil-fenilmetilo, nitro-fenilmetilo, fenilmetiloxi-fenilmetilo, naftilmetilo, isobutil-fenilmetilo, isopropil-fenilmetilo, trifluoro-fenilmetilo, dicloro-fenil-carbonilo, fluoro-fenil-carbonilo, difluoro-fenil-trifluoroetilo, fluoro-fenil-trifluoroetilo, *tert*-butil-carbamato, difluoro-fenil-metil-amino, fenil-metil-amino, acetamida, trifluoro-acetamida, benzamida,

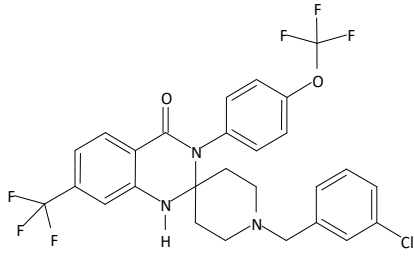
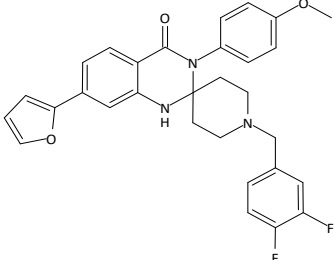
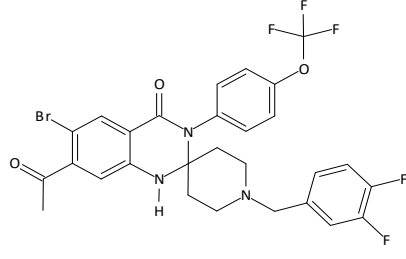
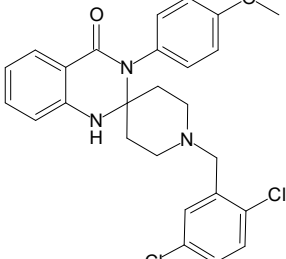
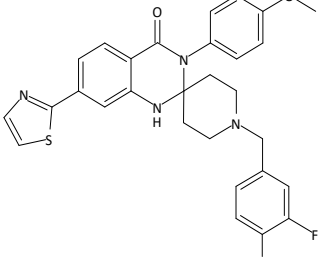
fenilamino, metano-sulfonamida, benceno-sulfonamida, trifluorometil-benceno-sulfonamida, fenil-urea, metil-urea;

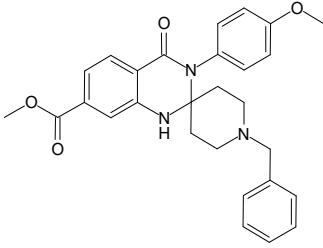
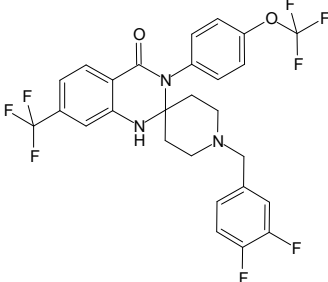
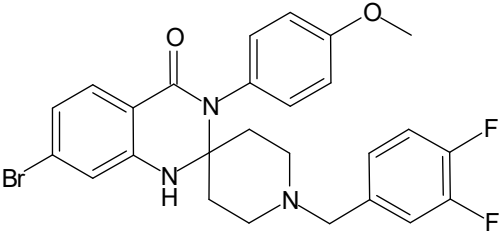
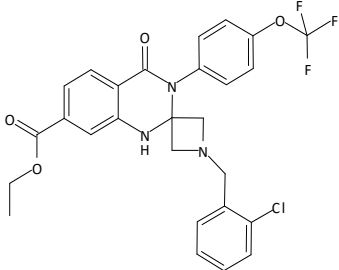
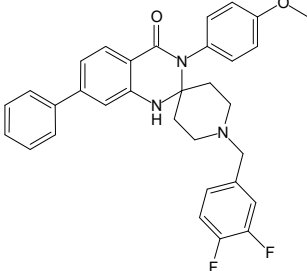
5 y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

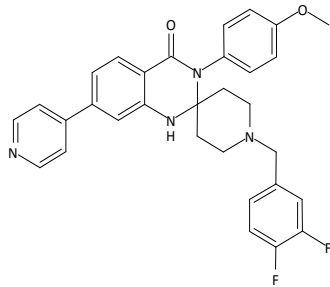
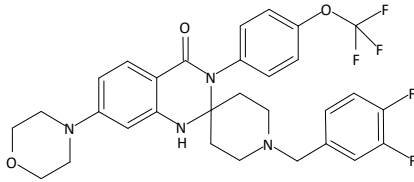
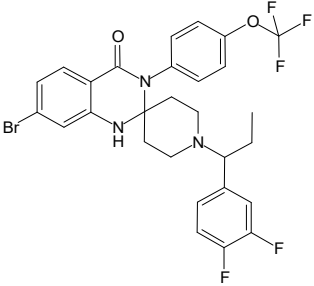
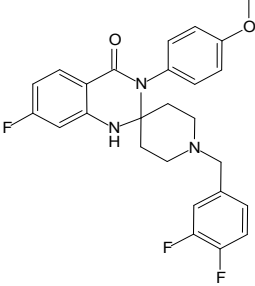
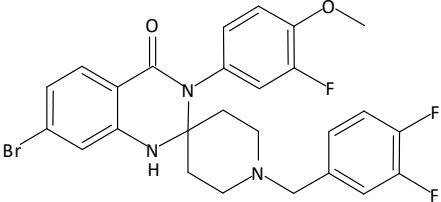
9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se seleccionan a partir del grupo compuesto por:

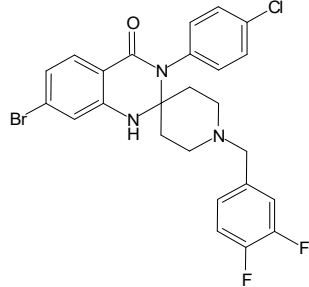
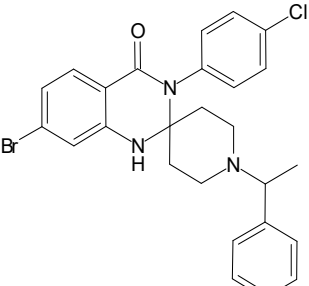
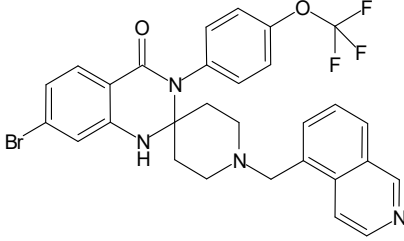
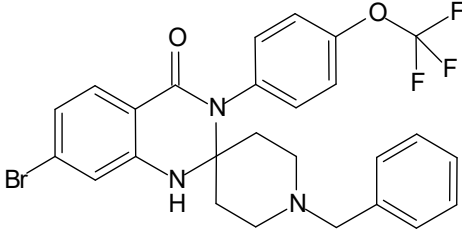
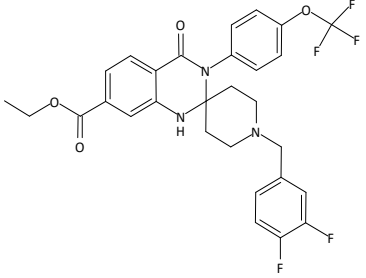
Compuesto N.º	Estructura química
1	
2	
3	
4	

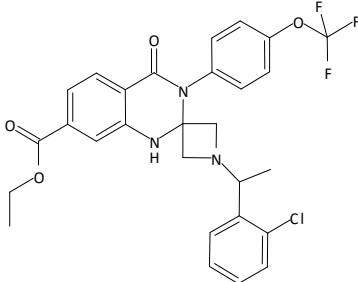
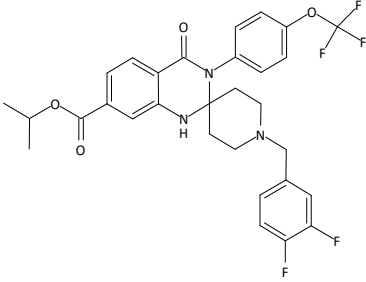
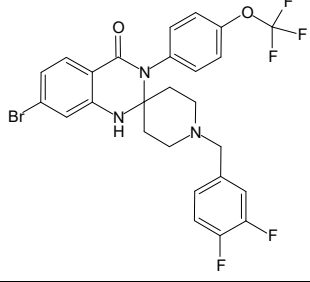
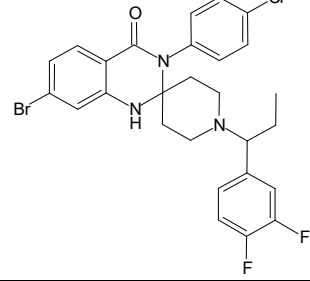
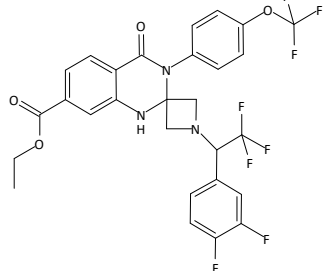
Compuesto N.º	Estructura química
5	 <chem>CSC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C3=CC=C(C=C3)N2C4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
6	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)C3=CC=C(C=C3)N2C4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
7	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C3=CC=C(C=C3)N2C4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
8	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)C3=CC=C(C=C3)N2C4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>
9	 <chem>OC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C3=CC=C(C=C3)N2C4CCN(C4)CC5=CC=C(C=C5)F</chem>

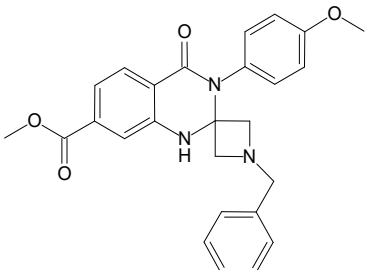
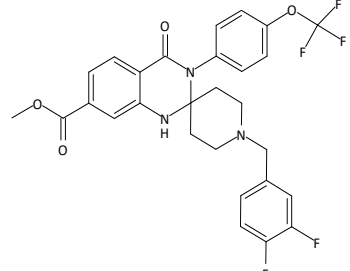
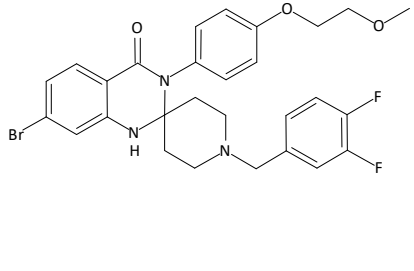
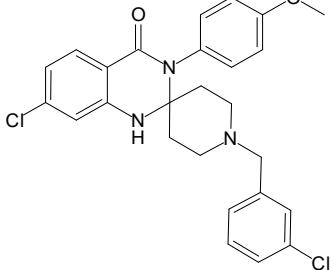
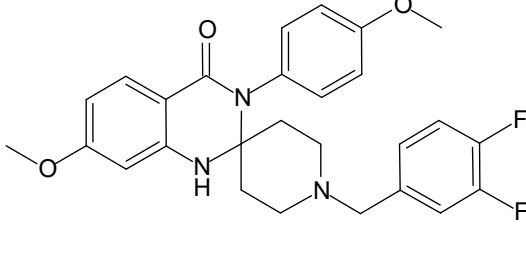
Compuesto N.º	Estructura química
10	 <chem>Cc1c(C(F)(F)F)c2c(c1)nc(N3CCN(C3Cc4ccc(Cl)cc4)C5=CC=C(OC)C5)c2=O</chem>
11	 <chem>Cc1c(C2=CC=CC=C2O)c2c(c1)nc(N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(OC)C5)c2=O</chem>
12	 <chem>CC(=O)c1c(Br)c2c(c1)nc(N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(OC)C5)c2=O</chem>
13	 <chem>Cc1c(C2=CC=CC=C2)c2c(c1)nc(N3CCN(C3Cc4cc(Cl)c(Cl)c4)C5=CC=C(OC)C5)c2=O</chem>
14	 <chem>Cc1c(C2=CN=C(S2)C)cc2c(c1)nc(N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(OC)C5)c2=O</chem>

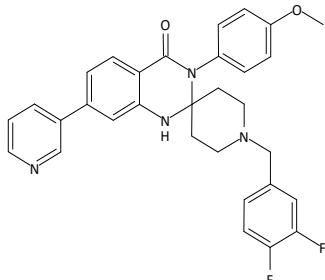
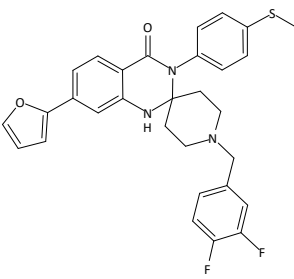
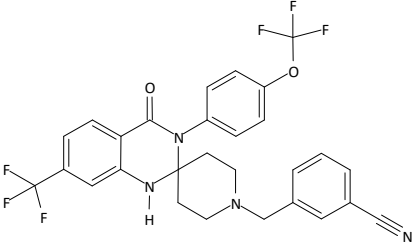
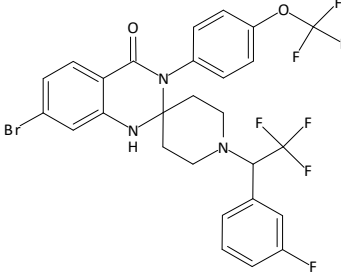
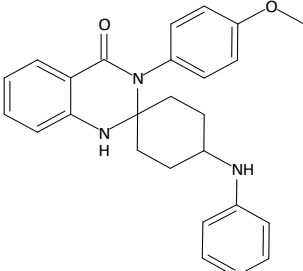
Compuesto N.º	Estructura química
15	
16	
17	
18	
19	

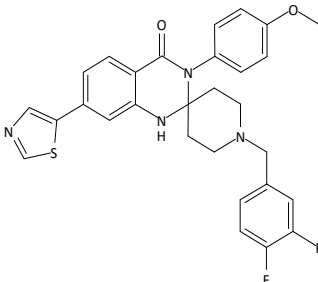
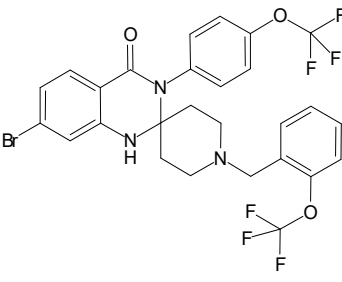
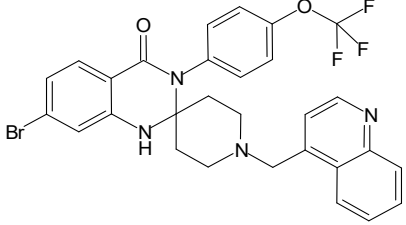
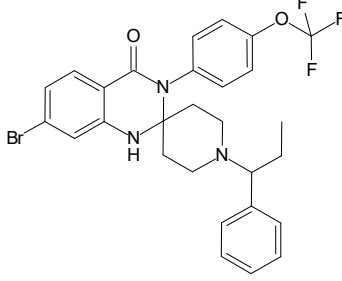
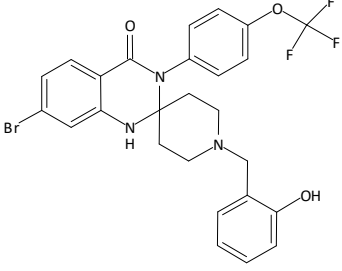
Compuesto N.º	Estructura química
20	
21	
22	
23	
24	

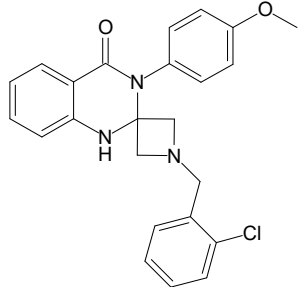
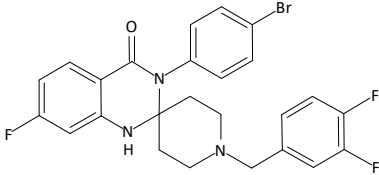
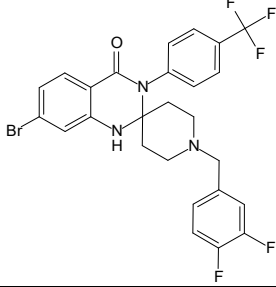
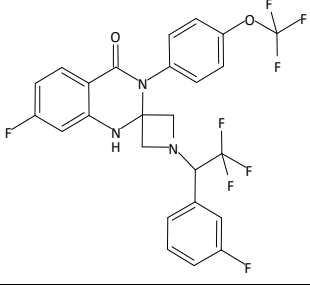
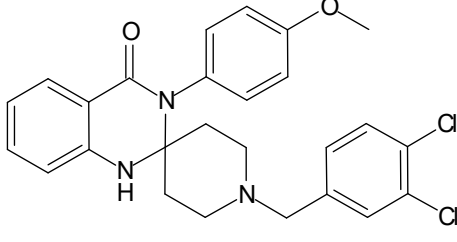
Compuesto N.º	Estructura química
25	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc(=O)n(c2)N3CCN(Cc4cc(F)c(F)cc4)CC3</chem>
26	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc(=O)n(c2)N3CCN(Cc4ccccc4C)CC3</chem>
27	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc(=O)n(c2)N3CCN(Cc4cnc5ccccc45)CC3Oc6ccc(OC(F)(F)F)cc6</chem>
28	 <chem>Brc1ccc2c(c1)nc(=O)n(c2)N3CCN(Cc4ccccc4)CC3Oc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem>
29	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)nc(=O)n(c2)N3CCN(Cc4cc(F)c(F)cc4)CC3Oc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem>

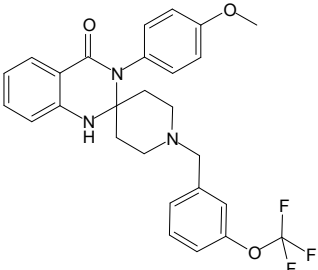
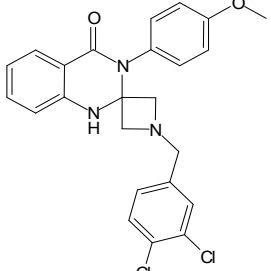
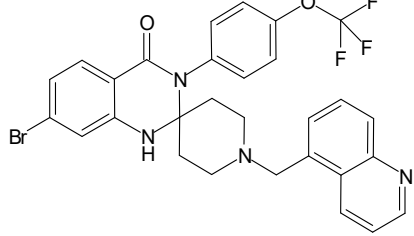
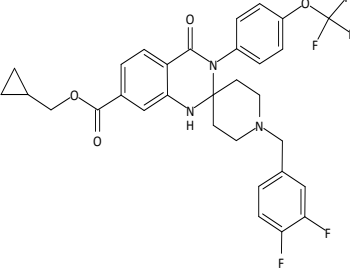
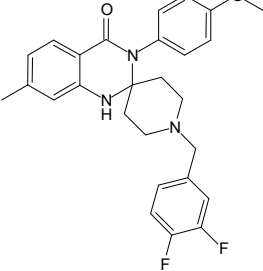
Compuesto N.º	Estructura química
30	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2C3CCN(C3c4ccccc4Cl)C(F)(F)F</chem>
31	 <chem>CC(C)OC(=O)c1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2C3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C(F)(F)F</chem>
32	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2C3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C(F)(F)F</chem>
33	 <chem>Clc1ccc(N2C(=O)c3cc(Br)ccc3N2)cc1C4CCN(CC4Cc5cc(F)c(F)cc5)CC</chem>
34	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2C3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)cc4)C(F)(F)F</chem>

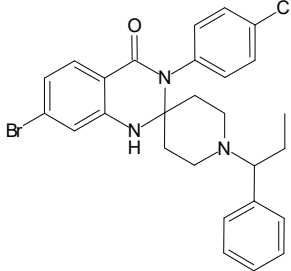
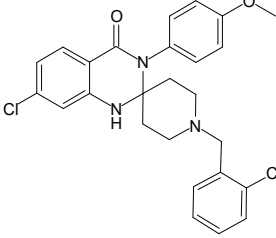
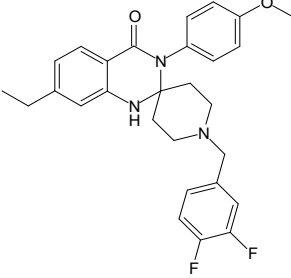
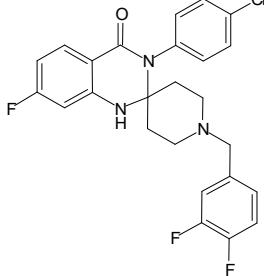
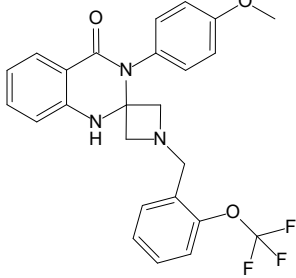
Compuesto N.º	Estructura química
35	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)N4CCN(Cc5ccccc5)CC4N5=CC=C(OC)C=C5</chem>
36	 <chem>COC(=O)c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)N4CCN(Cc5cc(F)c(F)c(F)c5)CC4N5=CC=C(OC(F)(F)F)C=C5</chem>
37	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)N4CCN(Cc5cc(F)c(F)cc5)CC4N5=CC=C(OCCOC)C=C5</chem>
38	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)N4CCN(Cc5ccccc5Cl)CC4N5=CC=C(OC)C=C5</chem>
39	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccc3c(c2)c(c4ccccc4n3)N5CCN(Cc6cc(F)c(F)cc6)CC5N7=CC=C(OC)C=C7</chem>

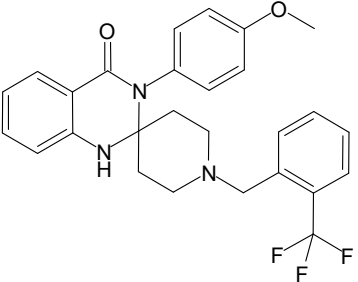
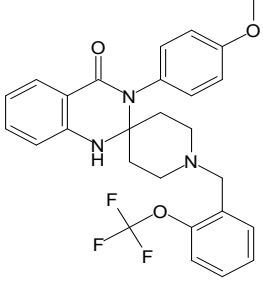
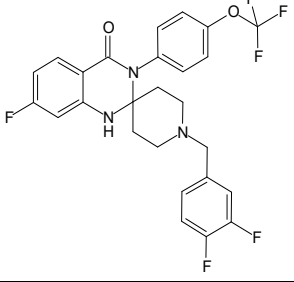
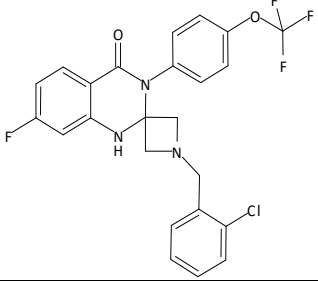
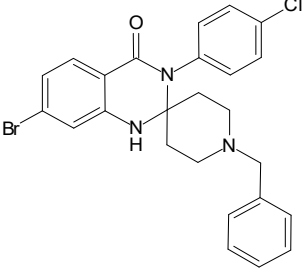
Compuesto N.º	Estructura química
40	
41	
42	
43	
44	

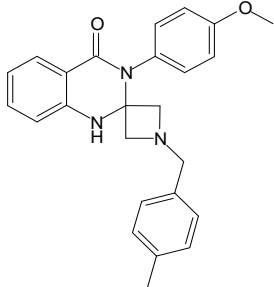
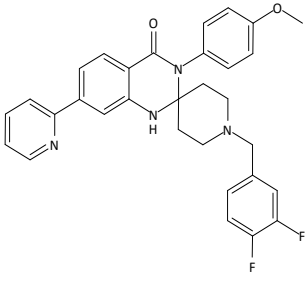
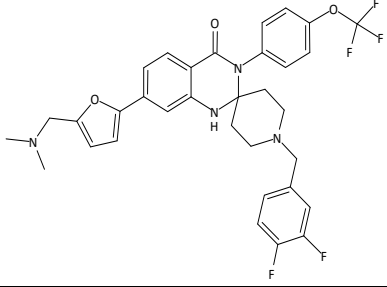
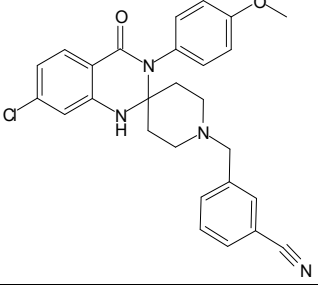
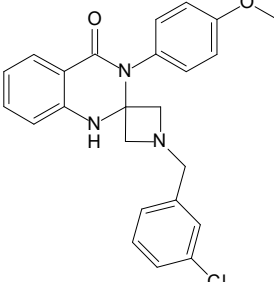
Compuesto N.º	Estructura química
45	
46	
47	
48	
49	

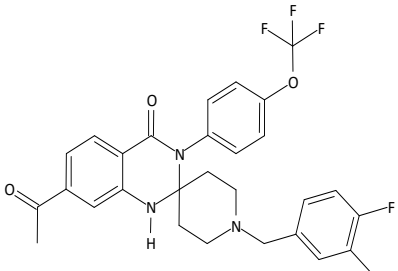
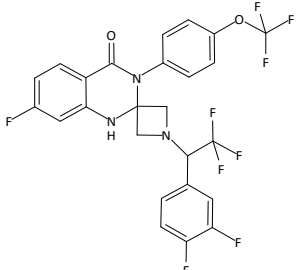
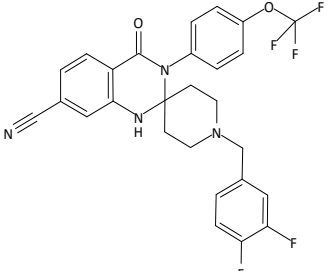
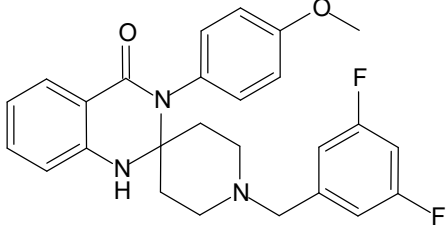
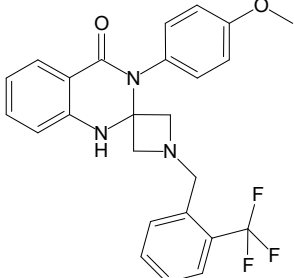
Compuesto N.º	Estructura química
50	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3N2CCN(Cc4ccccc4Cl)</chem>
51	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3cc(F)cc(F)c3N2CCN(Cc4cc(F)c(F)cc4)</chem>
52	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3cc(Br)ccc3N2CCN(Cc4cc(F)c(F)c(F)c4)</chem>
53	 <chem>FC(F)(F)OC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3cc(F)ccc3N2CCN(Cc4cc(F)c(F)cc4)</chem>
54	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3N2CCN(Cc4cc(Cl)c(Cl)cc4)</chem>

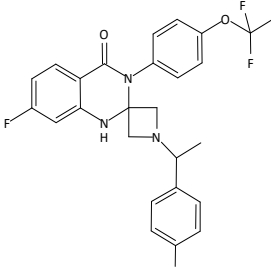
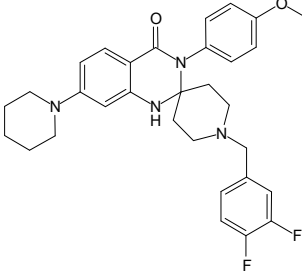
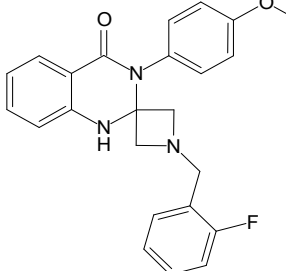
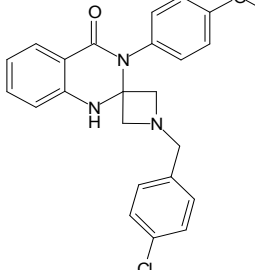
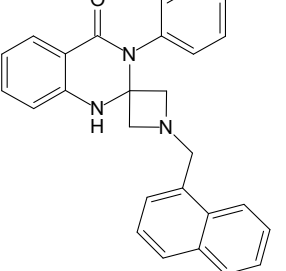
Compuesto N.º	Estructura química
55	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3N2C4CCN(CC4)Cc5ccc(OC(F)(F)F)cc5</chem>
56	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3N2C4CN(C4)Cc5ccc(Cl)c(Cl)c5</chem>
57	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)c3ccccc3N2C4C(=O)C(=O)C4Cc5ccc(OC(F)(F)F)cc5Cc6cccc7c6ncccc7</chem>
58	 <chem>OC(=O)CC1CC1N2C(=O)c3ccccc3N2C4C(=O)C(=O)C4Cc5ccc(OC(F)(F)F)cc5Cc6cc(F)c(F)cc6</chem>
60	 <chem>COc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3N2C4CCN(CC4)Cc5cc(F)c(F)cc5</chem>

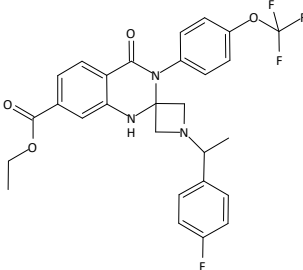
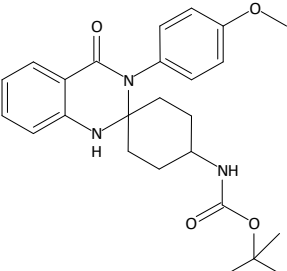
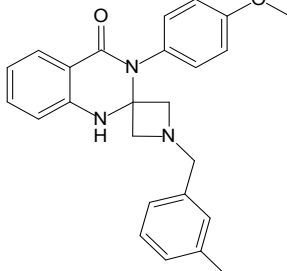
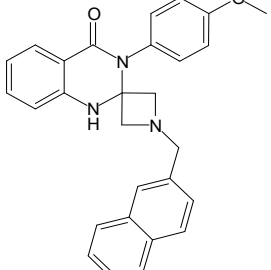
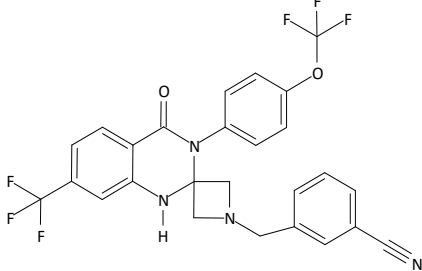
Compuesto N.º	Estructura química
61	
62	
63	
64	
65	

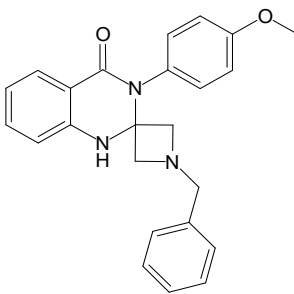
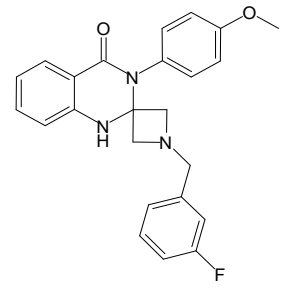
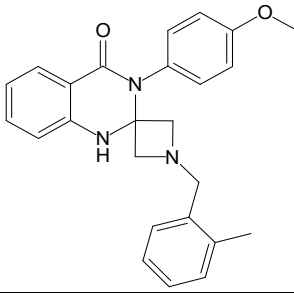
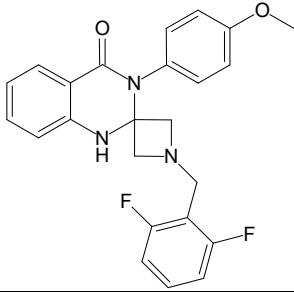
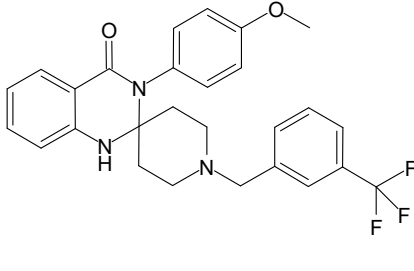
Compuesto N.º	Estructura química
66	
67	
69	
70	
71	

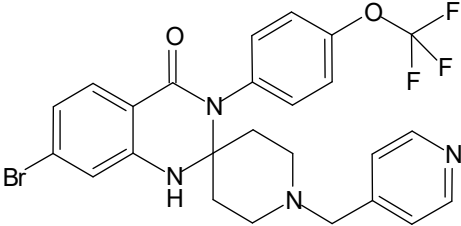
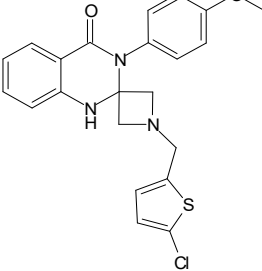
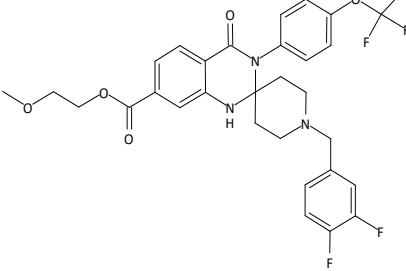
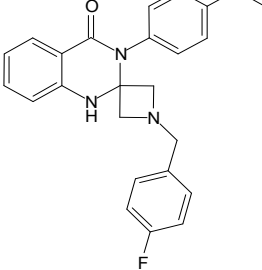
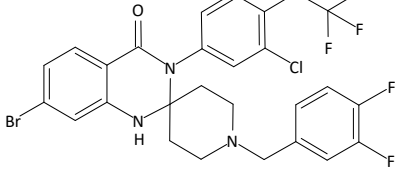
Compuesto N.º	Estructura química
72	
73	
74	
75	
76	

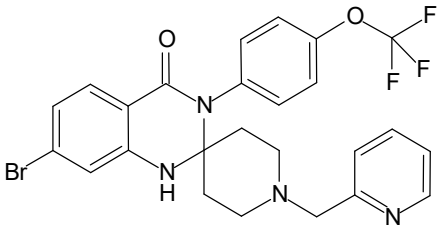
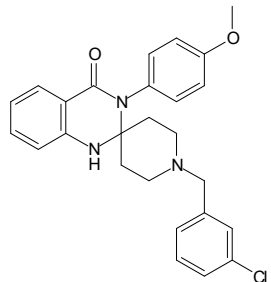
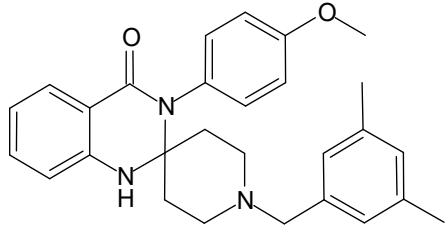
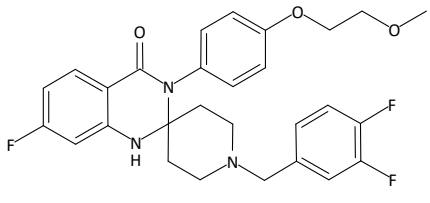
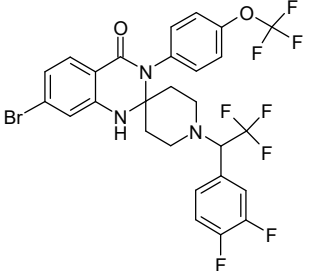
Compuesto N.º	Estructura química
77	
78	
79	
80	
81	

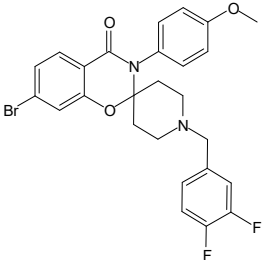
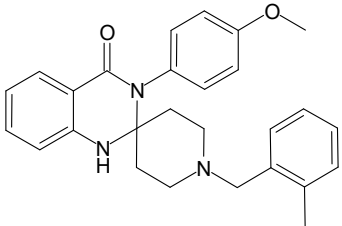
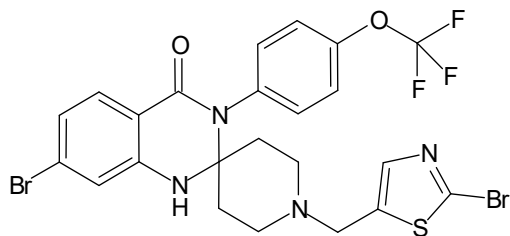
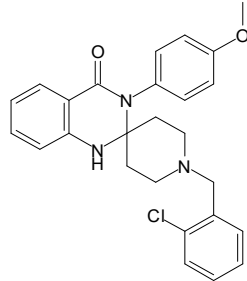
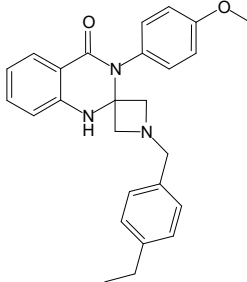
Compuesto N.º	Estructura química
82	 <chem>CC1=CN(C1c2cc(F)cc2)N3C(=O)c4cc(OC(F)(F)F)ccc4N3</chem>
83	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)c3cc(N4CCCCC4)c5c(N2)N(C5)CN6C7=CC(=C(C=C7)F)F6)cc1</chem>
84	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)c3ccccc3N2)N(C1CCN1Cc2cc(F)ccc2)</chem>
85	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)c3ccccc3N2)N(C1CCN1Cc2ccc(Cl)cc2)</chem>
86	 <chem>COc1ccc(N2C(=O)c3ccccc3N2)N(C1CCN1Cc2c3ccccc3c2)</chem>

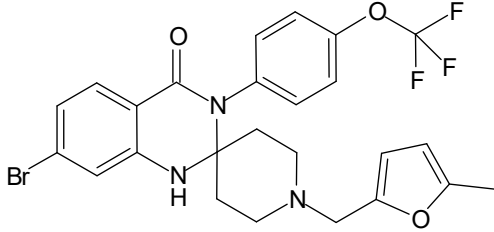
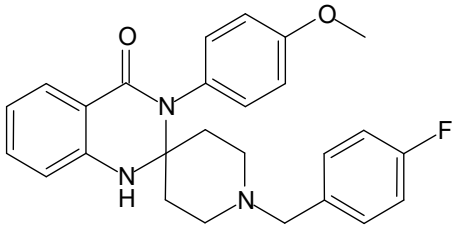
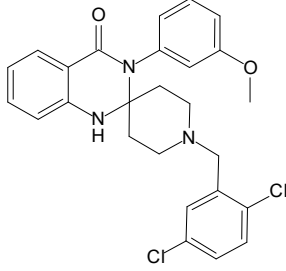
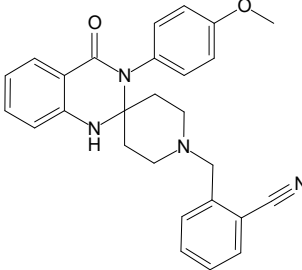
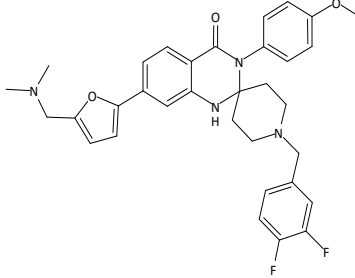
Compuesto N.º	Estructura química
87	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2CNC(C)c3ccc(F)cc3</chem>
88	 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCC1CCN(C1)c2c3ccccc2N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=CC=C5</chem>
89	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN2CNC2c3c4ccccc3N4C(=O)N(C5=CC=C(C=C5)OC)C6=CC=CC=C6</chem>
90	 <chem>C1=CC=C2C=CC=CC12CN3CNC3c4c5ccccc4N5C(=O)N(C6=CC=C(C=C6)OC)C7=CC=CC=C7</chem>
91	 <chem>FC(F)(F)c1ccc2c(c1)c(OC(F)(F)F)n2CNC(C3=CC=C(C=C3)C#N)C4=CC=CC=C4</chem>

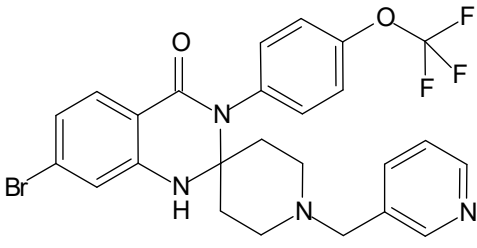
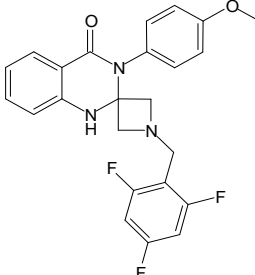
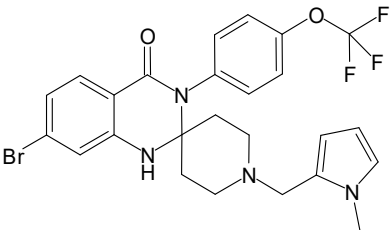
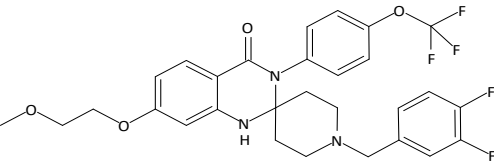
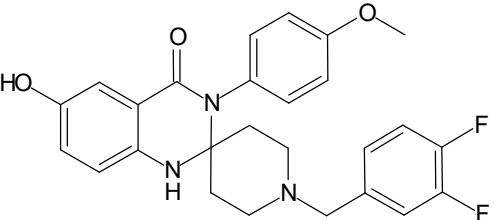
Compuesto N.º	Estructura química
92	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)N(C2)NCC3=CC=CC=C3</chem>
93	 <chem>Fc1cccc(c1)CN2C(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=CC=C4</chem>
94	 <chem>Cc1cccc(c1)CN2C(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=CC=C4</chem>
95	 <chem>Fc1cc(F)ccc1CN2C(=O)N(C2)N(C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=CC=C4</chem>
96	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)CN2CCN(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)OC)C4=CC=CC=C4</chem>

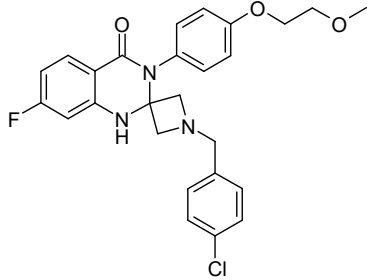
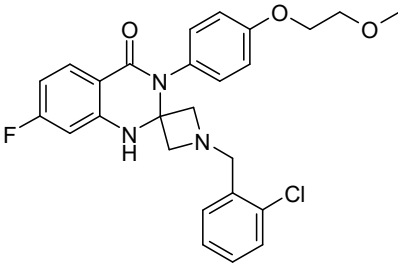
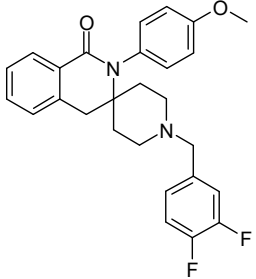
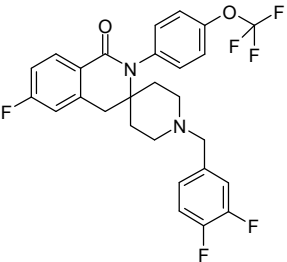
Compuesto N.º	Estructura química
97	
98	
99	
101	
102	

Compuesto N.º	Estructura química
103	
104	
105	
106	
107	

Compuesto N.º	Estructura química
108	
109	
110	
111	
112	

Compuesto N.º	Estructura química
113	
114	
115	
116	
117	

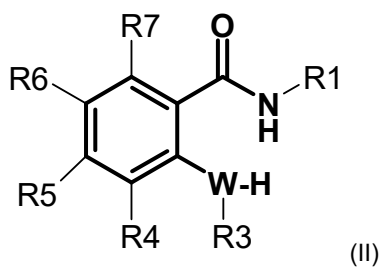
Compuesto N.º	Estructura química
118	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)N3CCN(C3Cc4cccnc4)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F</chem>
119	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)N3CCN3Cc4c(F)c(F)c(F)c4</chem>
120	 <chem>Brc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)N3CCN(C3Cc4c[nH]c4C)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F</chem>
121	 <chem>COCCOC1=CC=C2C(=O)N(C1)C3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)N2C4CCN(C4Cc5cc(F)c(F)c5)</chem>
122	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)N3CCN(C3Cc4cc(F)c(F)c4)C5=CC=C(C=C5)O</chem>

Compuesto N.º	Estructura química
123	
124	
126	
127	

y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5 10. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

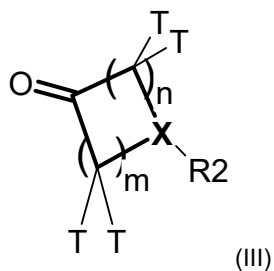
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



10

donde
W, R1, R3, R4, R5, R6, R7 son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

con un compuesto de fórmula (III)

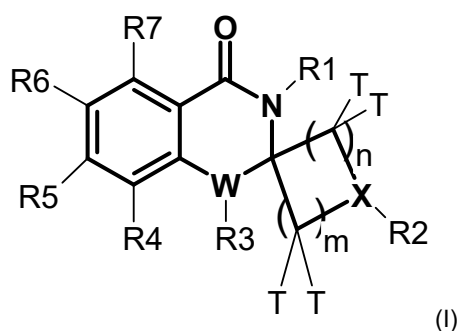


5

donde

X, R2, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

para obtener el compuesto de fórmula (I)



10

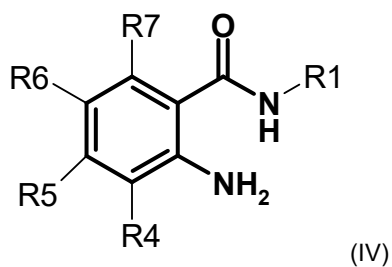
donde

W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

15

o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

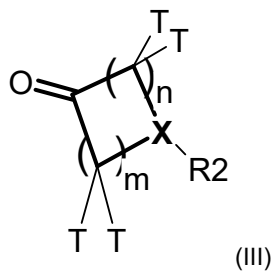


20

donde

R1, R4, R5, R6, R7 son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

con un compuesto de fórmula (III)

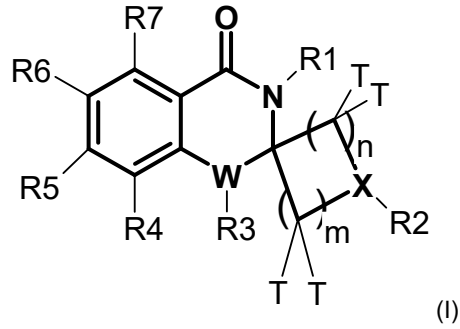


25

donde

X, R2, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

para obtener el compuesto de fórmula (I)



5

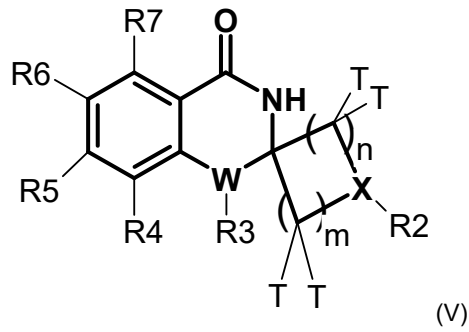
donde

X, R1, R2, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y W es N y R3 es H;

10

o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



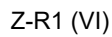
15

donde

W, X, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

con un compuesto de fórmula (VI)

20

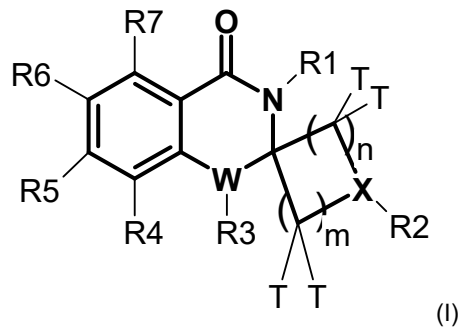


donde

Z indica halógeno, ácido borónico o un éster de ácido borónico y R1 es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

25

para obtener el compuesto de fórmula (I)



30

donde

W, X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, T, n, m son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

y opcionalmente

(d) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I) en una sal del mismo.

- 5 **11.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 10 **12.** Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «enfermedad que se ve afectada o facilitada por el efecto neuromodulador de moduladores alo-
- 15 téricos de mGluR4, trastornos del sistema nervioso central, adicción, tolerancia o dependencia, trastornos afectivos, como ansiedad, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social, otras fobias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de estrés agudo, trastornos del estado de ánimo, trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor y trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, enfermedad psiquiátrica como trastornos psicóticos y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento como bradicinesia, rigidez, distonía, parkinsonismo inducido por fármacos, discinesia, discinesia tardía, discinesia inducida por L-DOPA, discinesia inducida por agonistas de dopamina, trastornos del movimiento hipercinéticos, síndrome de Guilles de la Tourette, temblores en reposo, temblores en acción, acinesia, síndrome de rigidez acinética, acatisia, atetosis,
- 20 asterixis, tics, inestabilidad postural, parkinsonismo posencefalítico, rigidez muscular, corea y movimientos coreiformes, espasticidad, mioclono, hemibalismo, parálisis supranuclear progresivo, síndrome de piernas inquietas y trastornos de movimientos periódicos de las extremidades, trastornos cognitivos como delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Parkinson, complejo de demencia por Parkinson-ELA, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias y deterioro cognitivo leve, trastornos neurológicos como neurodegeneración, neurotoxicidad o isquemia como ictus, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral, hematoma intracraneal, alteración de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, otras formas de neurodegeneración, neurotoxicidad e isquemia, inflamación y/o neurodegeneración consecuen-
- 25 cia de lesión cerebral traumática, trastornos inflamatorios del sistema nervioso central, como formas esclerosis múltiple como esclerosis múltiple benigna, esclerosis múltiple recurrente remitente, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria y esclerosis múltiple progresiva recidivante, migrañas, epilepsia y temblores, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia secundaria a otra enfermedad o lesión como encefalitis crónica, lesión cerebral traumática, ictus o isquemia, meduloblastomas, dolor inflamatorio o neuropático, trastornos metabólicos asociados con disfunción de glutamato, diabetes de tipo 2, enfermedades o trastornos de la retina, degeneración de la retina o degeneración macular, enfermedades o trastornos del tubo digestivo como enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedad de movilidad gastrointestinal, colitis, enfermedad de Crohn o síndrome del intestino irritable (SII), cánceres».
- 30
- 35 **13.** El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 40 **14.** El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
- 45 **15.** Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que, opcionalmente, además comprende al menos un compuesto adicional que se selecciona a partir del grupo formado por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o una sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 50 **16.** Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o al menos una composición farmacéutica según la reivindicación 16 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 55