

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 874 185**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/20	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
C07D 491/107	(2006.01) A61K 31/517	(2006.01)
C07D 491/20	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
C07D 495/20	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01) A61K 31/541	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61K 31/695	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 31/12	(2006.01)	
A61P 31/22	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2017 PCT/JP2017/024084**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18003962**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2017 E 17820316 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3480198**

54 Título: **Nuevo compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

30.06.2016 JP 2016130044

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2021

73 Titular/es:

**RIKEN (33.3%)
2-1, Hirosawa
Wako-shi, Saitama 351-0198, JP;
JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER
RESEARCH (33.3%) y
KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA (33.3%)**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, MINORU;
SEIMIYA, HIROYUKI;
OKUE, MASAYUKI;
YASHIRODA, YOKO;
SHIRAI, FUMIYUKI;
TSUMURA, TAKESHI;
KANO, YUKO;
WASHIZUKA, KENICHI;
YOSHIMOTO, NOBUKO;
KOUA, YASUKO;
FUKAMI, TAKEHIRO;
CHIKADA, TSUBASA y
WATANABE, TAKASHI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 874 185 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 874 185**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 874 185 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

Nuevo compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y más específicamente se refiere a una nueva 2-(piperidin-1-il) pirimidin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad inhibidora de tanquirasa y que tiene una estructura espiro, y se refiere a una composición farmacéutica que la comprende.

[Antecedentes de la técnica]

La poli (ADP-ribosilación) es una reacción bioquímica de añadir una cadena de ADP-ribosa a un resto de glutamato o aspartato de una proteína mediante el uso de dinucleótido de nicotinamida y adenina como sustrato. La cadena de poli (ADP-ribosa) producida se compone de 200 unidades de ADP-ribosa como máximo. Una familia de poli (ADP-ribosilación) polimerasa (PARP) se conoce como enzimas que catalizan una reacción de poli (ADP-ribosilación) (referencia no de patente 1).

PARP-5a y PARP-5b se denominan tanquirasa-1 y tanquirasa-2, respectivamente, y normalmente se denominan simplemente tanquirasa como término general para ambos. La tanquirasa incluye un dominio de anquirina que reconoce que una proteína está poli (ADP-ribosilada), un dominio de motivo alfa estéril (SAM) que está implicado en la automultimerización, y un dominio catalítico de PARP que dirige las reacciones de poli (ADP-ribosilación) (referencia no de patente 2 y 3).

La tanquirasa se une a diversas proteínas a través del dominio de anquirina intramolecular y convierte estas proteínas en poli (ADP-ribosa). Las proteínas de unión a tanquirasa incluyen TRF1, NuMA, Plk1, Miki, Axina, TNKS1BP1, IRAP, Mcl-1, 3BP2, etc. (referencia no de patente 3 y 4)). La tanquirasa ajusta las funciones fisiológicas de estas proteínas mediante poli-ADP-ribosilación de las proteínas.

Por tanto, la inhibición de la tanquirasa se considera útil para controlar las funciones fisiológicas de las proteínas, tales como la proliferación celular, la diferenciación celular y la formación de tejidos. Los inhibidores de tanquirasa tienen el potencial de producir efectos sobre enfermedades que incluyen: fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de epitelio transicional de vejiga, leucemia, enfermedades infecciosas como las infecciones por el virus del herpes simple y el virus de Epstein-Barr, fibrosis tales como fibrosis pulmonar, querubismo, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesiones de piel y cartílago, enfermedades metabólicas, etc. Además, se ha sugerido que los inhibidores de la tanquirasa también pueden ser eficaces para suprimir la metástasis del cáncer (referencias no de patente 2, 4, 5, 6 y 7).

Los ejemplos de compuestos desvelados que tienen actividad inhibidora de la tanquirasa incluyen un compuesto XAV-939 descrito en la referencia no de patente 8 y los compuestos descritos en las de patente 1 y 2. Sin embargo, todos estos compuestos no tienen una estructura espiro del compuesto de la presente invención. Adicionalmente, ninguno de estos compuestos aún no se ha utilizado como fármaco farmacéutico y se ha exigido el desarrollo de nuevos fármacos farmacéuticos de estos compuestos.

Mientras tanto, en cuanto a las 2-(piperidin-1-il)pirimidin-4(3H)-onas caracterizadas por tener una estructura espiro, La referencia de patente 3 solo desvela espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-onas y 3H-espiroisobenzofuran-1,4'-piperidinas, y solo enseña que estos regulan los receptores del neuropéptido Y5 y, por lo tanto, son eficaces para aplicaciones tales como tratamientos de los trastornos alimentarios, diabetes y trastornos cardiovasculares, pero no contiene ninguna descripción sobre la actividad inhibidora de la tanquirasa.

[Listado de referencias]**55 [Referencias de patente]**

Documento de Patente 1: WO2013/117288
Documento de Patente 2: WO2013/182580
Documento de Patente 3: WO02/48152
Documento de Patente 4: WO2013/012723

[Referencias no de patente]

Documento no de patente 1: Schreiber V. *et al.*, Nat.Rev.Mol.Cell Biol., Vol.7, No.7, pág.517-528, 2006
Documento no de patente 2: Riffell J. L. *et al.*, Nat.Rev.Drug Discov., Vol.11, No.12, págs.923-936, 2012
Documento no de patente 3: Guettler S. *et al.*, Cell, Vol.147, No.6, págs.1340-1354, 2011

Documento no de patente 4: Lehtio L. *et al.*, FEBS J., Vol.280, No.15, págs.3576-3593, 2013
 Documento no de patente 5: Clevers H., Cell, Vol.127, No.3, págs.469-480, 2006
 Documento no de patente 6: Ma L. *et al.*, Oncotarget, Vol. 6, N.º 28, págs.25390-25401, 2015
 Documento no de patente 7: Bastakoty D. *et al.*, FASEB J., Vol.29, No.12, págs.4881-4892, 2015
 Documento no de patente 8: Huang SM. *et al.*, Nature, Vol.461, págs.614-620, 2009

[Sumario de la Invención]

[Problema técnico]

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tengan una excelente actividad inhibidora de la tanquirasa y que sean útiles, por ejemplo, para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades proliferativas como el cáncer y también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades como el virus del herpes, esclerosis múltiple, enfermedades del metabolismo de la glucosa, lesiones cutáneas y de cartilago y fibrosis pulmonar, y también proporcionan una composición farmacéutica que las contiene. Además, se describe un método para producir el compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto intermedio útil para la producción.

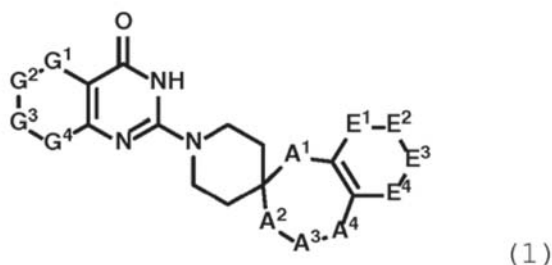
[Solución al Problema]

Los presentes inventores han realizado estudios serios para lograr los objetos anteriores y, en consecuencia, encontraron que un compuesto y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una estructura espiro específica tienen una excelente actividad inhibidora de la tanquirasa. Este hallazgo ha llevado a completar la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que incluye las siguientes invenciones.

[1] Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando el compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):

[Producto quím. 1]



en donde en la fórmula (1),

A¹, A², A³ y A⁴ se definen, tal que ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo, uno de A¹ y A² representa un enlace sencillo y el otro representa CH₂, o A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ representa CH₂, uno de A³ y A⁴ es CH₂ o CO y el otro es O o NR¹ cuando ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo o cuando A¹ representa CH₂ y A² representa un enlace sencillo, uno de A³ y A⁴ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A² representa CH₂, o uno de A² y A³ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ es CH₂,
 en donde R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidrox-2-metilpropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,3-difluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo cianometilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fluorofenilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 2-pirimidilmetilo, un grupo 5-pirimidilmetilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-tetrahydrofurilmetilo, un grupo amidinometilo o un grupo carbamoilmetilo,
 una estructura compuesta por E¹, E², E³ y E⁴ es un grupo representado por la siguiente fórmula: -E¹-E²-E³-E⁴- en donde los enlaces entre E¹, E², E³ y E⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un enlace doble, y en donde E¹ es N o CR², E² es N o CR³, E³ es N o CR⁴ y E⁴ es N o CR⁵, es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente fórmula: -E²-E³=E⁴- en donde E² es O o S y E³ y E⁴ son CH, o es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente

fórmula: $-E^2=E^3-E^4-$ en donde E^2 y E^3 son CH y E^4 es O o S,

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo carboximatoxi, un grupo 5-tetrazolilmetoxi, un grupo cianometoxi, un grupo 4-piperidilmetoxi, un grupo 2-(N,N-dimetilamino)etoxi, un grupo 3-oxetanil metoxi, un grupo 2-morfolinoetoxi, un grupo 2-(N-metilpiperazino)etoxi, un grupo 2-pirrolidinoetoxi, un grupo 2-piperidinoetoxi, un grupo 3-pirrolidinopropoxi, un grupo 3-tetrahidro furiloxi, un grupo 4-tetrahidro piraniloxi, un grupo 4-(N-metilpiperidil)metoxi, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropoxi, un grupo carbamoilmetoxi, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 4-cianopiperidino, un grupo 4-metoxicarbonilpiperazino, un grupo 3,5-dimetilmorfolino, un grupo 3,5-dimetilpiperazino, un grupo 4-metoxipiperidino, un grupo 4-carboxipiperidino, un grupo N-metilsulfonilpiperazino, un grupo 4-metilsulfonilpiperidino, un grupo N-2-hidroxi-2-metilpropilpiperazino, un grupo N-hidroxiacetilpiperazino, un grupo N-acetilpiperazino, un grupo N-metilpiperazino, un grupo N-(3-oxetanil)piperazino, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilo, un grupo 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, un grupo 4-etoxicarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-(N-metilpiperazino)fenilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo N-(2-morfolinoetil)carbamoilo, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-morfolinocarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-pirrolidinometiloxazol-2-ilo o un grupo 4-carboxi oxazol-2-ilo, una estructura compuesta de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es un grupo representado por la siguiente fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$ en donde los enlaces entre G^1 , G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace, y representado por la siguiente fórmula:

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^6-$ pero excluyendo un caso en donde tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, A^3 es O y A^4 es CO, la siguiente fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ pero excluyendo un caso en donde tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, A^3 es O y A^4 es CO, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la siguiente fórmula: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ o es un grupo en el cual G^1 representa un enlace sencillo, el cual está representado por la siguiente fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$ (en donde los enlaces entre G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace), y el cual está por la siguiente fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la siguiente fórmula: $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}=\text{N}-$,

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alquiloxi C_{1-6} , y

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo.

[2] El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto [1], en donde en la fórmula general (1), tanto A^1 y A^2 representan un enlace sencillo, mientras que uno de A^3 y A^4 es CH_2 o CO y el otro es O.

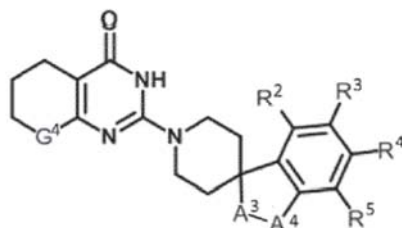
[3] El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto [1], en donde en la fórmula general (1), tanto A^1 y A^2 representan un enlace sencillo, mientras que uno de A^3 y A^4 es CH_2 o CO y el otro es NR^1 .

[4] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [2] o [3], en donde en la fórmula general (1), la estructura compuesta por E^1 , E^2 , E^3 y E^4 es un grupo representado por la fórmula: $-E^1-E^2-E^3-E^4-$ en donde los enlaces entre E^1 , E^2 , E^3 y E^4 cada uno representa un enlace sencillo o un enlace doble, y en donde E^1 es N o CR^2 , E^2 es N o CR^3 , E^3 es N o CR^4 , y E^4 es N o CR^5 .

[5] El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [2] o [3], en donde en la fórmula general (1), la estructura compuesta por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es un grupo el cual se representa por la fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$ y el cual se representa por la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la fórmula: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ o es un grupo en el cual G^1 representa un enlace sencillo, el cual se representa por la fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$ en donde los enlaces entre G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace, y el cual está por la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$ o la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$.

[6] El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la siguiente fórmula general (1-1):

[Producto quím. 2]



(1-1)

en donde en la fórmula (1-1),

- 5 A³ es O, CH₂, o CO, y A⁴ es CO o NR¹ pero excluyendo un caso en donde tanto A³ como A⁴ son CO, un caso en donde A³ es CH₂ y A⁴ es CO, y un caso en donde A³ es O y A⁴ es NR¹, y
G⁴ es CH₂ o NR⁷ y R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo.

10

[7] El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con el punto [1], en donde

15

el compuesto representado por la fórmula general (1) se selecciona entre el grupo que consiste en
5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-

20

espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-ona,
2-[(7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5-il)oxi]-N,N-dimetilacetamida,
2-[1-[(3-metoxibencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[1-(piridin-4-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-(5-metoxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-(4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,
4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-

25

carboxilato de etilo,
4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida,

30

2-(6-cloro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4-cloro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-cloro-6-hidroxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-5-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(piridin-2-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(piridin-4-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metilquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona,
4,6-difluoro-1'-(8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,

40

1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-2-il metil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
4-cloro-1-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,

45

4-cloro-6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carbonitrilo,

50

4-cloro-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazol-2-il]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxamida,
ácido 2-[4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxazol-4-carboxílico,
4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-

55

ona,
 4-cloro-1-metil-6-(3-morfolinopropoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-
 5 ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(2-idroxietyl)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-
 4(3H)-ona,
 4,6-difluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidina]-2-ona,
 10 4,6-difluoro-1-(2-idroxietyl)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidina]-2-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(2-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(3-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 15 2-[1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,6-difluoroespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-
 ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrol[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-
 d]pirimidin-4(3H)-ona,
 20 4-fluoro-6-idroxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-(2-idroxietyl)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 25 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-
 morfolinoetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-
 d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 30 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-
 il)etoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(3-morfolin-4-il-
 propoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 35 4-fluoro-6-(2-metoxietoxi)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-
 il)propoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4,6-difluoro-1-(2-idroxietyl)-1'-[8-(trideuteriometil)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexapirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 40 4-fluoro-6-metoxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-idroxietyl)-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 45 2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-1-il]acetoniitrilo,
 4-cloro-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-piperidin-1-
 iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
 50 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolin-4-
 iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-6-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexapirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 2-[4-fluoro-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 55 piperidina]-1-il]acetoniitrilo,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-
 il)oxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-(2-idroxietyl)-1-(2-idroxietyl)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 60 1'-(8-etil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-4,6-difluoro-1-(2-idroxietyl)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-idroxietyl)-6-(2-metoxietoxi)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-idroxi-1-(2-idroxietyl)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 65 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-idroxietyl)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolin-4-

5 iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metilo,-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 10 6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 ácido 2-[[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi]acético,
 6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 15 4-fluoro-6-[2-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxil-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-(1H)-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 20 4-cloro-7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 25 4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 30 7-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 [4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]acetonitrilo,
 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 35 4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 40 4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 ácido {4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acético,
 45 ácido {4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acético,
 4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 50 ácido 2-[4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidin]-7-il]oxiacético,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-7-(2-hidroxietoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 55 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 60 6-[cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 65 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(1-metilpiperidin-4-

il)oxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(piperidin-4-
 ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-6-il]piperidin-4-carboxílico,
 5 ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-6-il]azetidin-3-carboxílico,
 2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-1(2H)-il]acetamida,
 10 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(8-metil-8-
 azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-
 espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 15 2-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-6-il]oxi-N-(metilsulfonil)acetamida,
 6-[2-(N,N-dimetilsulfamoi)aminoetoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-
 d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 {[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acetonitrilo,
 20 [4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-1(2H)-il]etanimidamida,
 ácido 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidina]-6-carboxílico,
 N-(2-[[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-6-il]oxi)etil)metanosulfonamida,
 25 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indol-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 6-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-
 benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 30 2-[[4-fluoro-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolina-
 3,4'-piperidin]-6-il]oxi]acetonitrilo,
 7-[2-(terc-butilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-
 metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 35 4-cloro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indolo-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-
 il]espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-fluoro-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-
 benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 40 1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-
 metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 ácido ([4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-6-il]oxi)metil)fosfónico,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indol-3,4'-
 45 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]espiro[2-
 benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-[3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-6,8-
 dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propil]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 50 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-
 metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indol-
 3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-
 55 metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[4-(dimetilamino)fenil]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-
 benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)espiro[2-
 benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 60 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolo-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 1-[[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 65 piperidin]-6-il]oxi]-N-metilmetanosulfonamida,
 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-

piperidin]-6-il]oxi}metanosulfonamida,
 6-(1,1-dioxdotiomorfolino)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 N-([4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}metilsulfonil)acetamida,
 5 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida,
 10 1-bencil-4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indoline-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-2,6-diona,
 4-fluoro-6-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 15 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo,
 6-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 20 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-6-(4-metilsulfonil-piperidin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-fluoro-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 25 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-1-carboxamida,
 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperidin-4-carbonitrilo,
 4-fluoro-6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 30 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(oxolan-2-ilmetil)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 35 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-morfolin-4-ilespiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 2-(4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona y
 40 2-(4-fluoro-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

[8] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de [1] a [7] como principio activo

45 [9] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un tumor maligno.

[10] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [9], en donde el tumor maligno es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, 31 adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de epitelio transicional de vejiga y leucemia.

50 [11] El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [10], en donde el tumor maligno es cáncer colorrectal.

[12] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de infecciones por el virus del herpes simple o infecciones por el virus de Epstein-Barr.

55 [13] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la fibrosis pulmonar.

[14] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple.

60 [15] Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de [1] a [7], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

[Efectos ventajosos de la Invención]

65 El compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención representado por la fórmula general (1) tienen una excelente acción inhibidora de la tanquirasa y son particularmente útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de varios tipos de enfermedades que son causadas por y/o relacionadas con la tanquirasa y/o reacciones

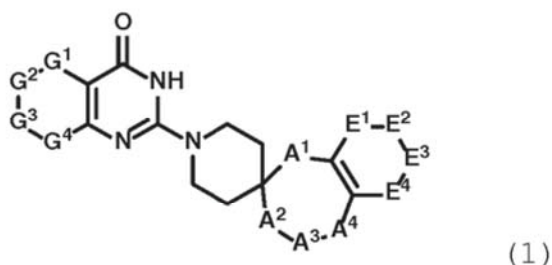
moleculares intracelulares en las que participa la tanquirasa.

Las enfermedades que son causadas por y/o relacionadas con la tanquirasa y/o reacciones moleculares intracelulares en las que está involucrada la tanquirasa incluyen, pero sin limitación, diversos tumores sólidos y tumores sanguíneos, por ejemplo, fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de epitelio transicional de vejiga, leucemia y similares, así como enfermedades infecciosas como infecciones por virus del herpes simple y el virus de Epstein-Barr, fibrosis tales como fibrosis pulmonar, enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades inflamatorias de diversas formas tales como lesiones de la piel y del cartílago, y similares.

[Descripción de las realizaciones]

La presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto representado por la fórmula general (1):

[Producto quím. 3]



en donde en la fórmula (1),

A¹, A², A³ y A⁴ se definen, tal que ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo, uno de A¹ y A² representa un enlace sencillo y el otro representa CH₂, o A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ representa CH₂, uno de A³ y A⁴ es CH₂ o CO y el otro es O o NR¹ cuando ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo o cuando A¹ representa CH₂ y A² representa un enlace sencillo, uno de A³ y A⁴ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A² representa CH₂, o uno de A² y A³ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ es CH₂,

en donde R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,3-difluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo cianometilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fluorofenilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 2-pirimidilmetilo, un grupo 5-pirimidilmetilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-tetrahidrofurilmetilo, un grupo amidinometilo o un grupo carbamoilmetilo,

una estructura compuesta por E¹, E², E³ y E⁴ es un grupo representado por la siguiente fórmula: -E¹-E²-E³-E⁴- en donde la fórmula, los enlaces entre E¹, E², E³ y E⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un enlace doble, y en donde E¹ es N o CR², E² es N o CR³, E³ es N o CR⁴ y E⁴ es N o CR⁵, es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente fórmula: -E²-E³=E⁴- en donde E² es O o S y E³ y E⁴ son CH, o es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente fórmula: -E²=E³-E⁴- en donde E² y E³ son CH y E⁴ es O o S,

R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo carboximetoxi, un grupo 5-tetrazolilmetoxi, un grupo cianometoxi, un grupo 4-piperidilmetoxi, un grupo 2-(N,N-dimetilamino)etoxi, un grupo 3-oxetanilmetoxi, un grupo 2-morfolinoetoxi, un grupo 2-(N-metilpiperazino)etoxi, un grupo 2-pirrolidinoetoxi, un grupo 2-piperidinoetoxi, grupo 3-pirrolidinopropoxi, un grupo 3-tetrahidro furiloxi, un grupo 4-tetrahidro piraniloxi, un grupo 4-(N-metilpiperidil)metoxi, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropoxi, un grupo carbamoilmetoxi, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 4-cianopiperidino, un grupo 4-metoxycarbonilpiperazino, un grupo 3,5-dimetilmorfolino, un grupo 3,5-dimetilpiperazino, un grupo 4-metoxipiperidino, un grupo 4-carboxipiperidino, un grupo N-metilsulfonilpiperazino, un grupo 4-metilsulfonilpiperidino, un grupo N-2-hidroxi-2-metilpropilpiperazino, un grupo N-hidroxi-acetilpiperazino, un grupo N-acetilpiperazino, un grupo N-metilpiperazino, un grupo N-(3-oxetanil)piperazino, un grupo 4-hidroxyciclohexilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilo, un grupo 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, un grupo 4-etoxycarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-(N-metilpiperazino)fenilo, un grupo

etoxicarbonilo, un grupo N-(2-morfolinoetil)carbamoilo, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-morfolinocarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-pirrolidinometiloxazol-2-ilo o un grupo 4-carboxi oxazol-2-ilo

una estructura compuesta por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es un grupo representado por la siguiente fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$ en donde los enlaces entre G^1 , G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace, y representado por la siguiente fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^6-$ pero excluyendo un caso en donde tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, A^3 es O y A^4 es CO, la siguiente fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ pero excluyendo un caso en donde tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, A^3 es O y A^4 es CO, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la siguiente fórmula: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, o es un grupo en el cual G^1 representa un enlace sencillo, el cual está representado por la siguiente fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$ (en donde los enlaces entre G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace), y el cual está por la siguiente fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, la siguiente fórmula: $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la siguiente fórmula: $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}=\text{N}-$,

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo alquilo C_{1-6} , y

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo. (tal compuesto o sal del mismo se denomina en lo sucesivo como un término general, "compuesto espiro" en algunos casos).

En la fórmula general (1), A^1 , A^2 , A^3 y A^4 se definen, tal que ambos de A^1 y A^2 representan un enlace sencillo, que uno de A^1 y A^2 representa un enlace sencillo y el otro representa CH_2 , o que A^1 representa un enlace sencillo y A^4 representa CH_2 . Cuando tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, A^3 es CH_2 o CO y A^4 es O o NR^1 , o como alternativa A^3 es O o NR^1 y A^4 es CH_2 o CO. Cuando A^1 representa CH_2 y A^2 representa un enlace sencillo, A^3 es CH_2 o CO y A^4 es O o NR^1 , o como alternativa A^3 es O o NR^1 y A^4 es CH_2 o CO. Cuando A^1 representa un enlace sencillo y A^2 representa CH_2 , A^3 es NR^1 y A^4 es CH_2 o CO, o como alternativa A^3 es CH_2 o CO y A^4 es NR^1 . Además, cuando A^1 representa un enlace sencillo y A^4 representa CH_2 , A^2 es NR^1 y A^3 es CH_2 o CO, o como alternativa A^2 es CH_2 o CO y A^3 es NR^1 .

En la fórmula general (1), como la estructura compuesta por A^1 , A^2 , A^3 y A^4 , se prefiere una estructura en la cual tanto A^1 como A^2 representan un enlace sencillo, es más preferido una estructura en la cual uno de A^3 y A^4 es CH_2 o CO y el otro es O o NR^1 , una estructura en la cual A^3 es O, CH_2 , o CO, y A^4 es CO o NR^1 además se prefiere (excluyendo un caso en donde tanto A^3 como A^4 son CO, un caso en donde A^3 es CH_2 y A^4 es CO, y un caso en donde A^3 es O y A^4 es NR^1), una estructura en la cual una combinación de A^3 y A^4 es una cualquiera de las combinaciones de O y CO, CH_2 y NR^1 , y CO y NR^1 es la más preferible.

Por otra parte, en la fórmula general (1), la estructura compuesta por E^1 , E^2 , E^3 y E^4 es un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{E}^1-\text{E}^2-\text{E}^3-\text{E}^4-$ (en donde esta fórmula, los enlaces entre E^1 , E^2 , E^3 y E^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace), o un grupo en el cual E^1 representa un enlace sencillo y que está representado por la siguiente fórmula: $-\text{E}^2-\text{E}^3=\text{E}^4-$ o la siguiente fórmula: $-\text{E}^2=\text{E}^3-\text{E}^4-$. En la presente descripción, a menos que se indique otra cosa, los símbolos "-" y "=" cada uno de los átomos y/o grupos de conexión en las fórmulas estructurales representan un enlace simple y un enlace doble, respectivamente. Sin embargo, en el grupo anterior representado por la fórmula: $-\text{E}^1-\text{E}^2-\text{E}^3-\text{E}^4-$, los enlaces entre E^1 , E^2 , E^3 y E^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de una combinación de átomos o grupos representados por E^1 , E^2 , E^3 y E^4 .

En la fórmula general (1), la estructura compuesta por E^1 , E^2 , E^3 y E^4 es preferentemente un grupo representado por la fórmula: $-\text{E}^1-\text{E}^2-\text{E}^3-\text{E}^4-$ (en donde esta fórmula, los enlaces entre E^1 , E^2 , E^3 y E^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace); en donde más preferentemente E^1 es N o CR^2 , E^2 es N o CR^3 , E^3 es N o CR^4 , y E^4 es N o CR^5 ; en donde, además preferentemente E^1 es CR^2 , E^2 es CR^3 , E^3 es CR^4 y E^4 es CR^5 ; y en donde, de manera particular, preferentemente E^1 , E^2 , E^3 y E^4 (Cs de CR^2 , CR^3 , CR^4 y CR^5) forman un grupo hidrocarburo aromático de 6 miembros junto con dos átomos de carbono vecinos.

Además, en la fórmula general (1), la estructura compuesta por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es un grupo representado por la siguiente fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$ (en esta fórmula, los enlaces entre G^1 , G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace), o un grupo en el cual G^1 representa un enlace sencillo y que está representado por la siguiente fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$ (en donde los enlaces entre G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace). También en un grupo representado por la fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$ y en la fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$, los enlaces entre G^1 , G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace dependiendo de una combinación de átomos o grupos representados por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 .

En la fórmula general (1), la estructura compuesta por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es preferentemente un grupo representado por la fórmula: $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, y representado por la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$, o la fórmula: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$ o un grupo en el cual G^1 representa un enlace sencillo, el cual se representa por la fórmula: $-G^2-G^3-G^4-$ (en esta fórmula, los enlaces entre G^2 , G^3 y G^4 cada uno representa un enlace sencillo o un

doble enlace), y el cual está por la fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^7)-$ o la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$. La estructura compuesta por G^1 , G^2 , G^3 y G^4 es más preferentemente un grupo representado por la fórmula: $-\text{G}^1-\text{G}^2-\text{G}^3-\text{G}^4-$, y representado por la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o la fórmula: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-$.

- 5 En la fórmula general (1), el "átomo de hidrógeno" también incluye un átomo de deuterio.

En la fórmula general (1), el "grupo alquilo C_{1-3} " y el "grupo alquilo C_{1-6} " representan grupos de hidrocarburos saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente, en cada uno de los cuales cualquier posición o posiciones pueden ser reemplazadas con uno o más sustituyentes opcionales

10 definidos en la presente descripción. Los grupos de hidrocarburos saturados lineales o ramificados generalmente incluyen, pero sin limitarse particularmente a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El "grupo arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico de 6 miembros compuesto solo por átomos de carbono, o un grupo de hidrocarburo aromático cíclico condensado en el cual dos o más de los grupos de hidrocarburo aromático están condensados, y cualquier posición o posiciones del mismo puede estar opcionalmente reemplazado con uno o más de los sustituyentes opcionales definidos en la presente descripción. Los grupos arilo generalmente incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como fenilo y naftilo.

El "grupo heteroarilo" se refiere a un grupo derivado de un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre; un grupo derivado de un anillo heterocíclico aromático cíclico condensado en el cual se condensa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos y un anillo aromático monocíclico de 6 miembros compuesto únicamente por átomos de carbono; o un grupo derivado de un anillo heterocíclico aromático cíclico condensado en el cual se condensan un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos, en el cual cualquier posición o posiciones pueden reemplazarse con uno o más sustituyentes opcionales definidos en la presente descripción. Los grupos heteroarilo generalmente incluyen, pero no se limitan a, grupos, cada uno de los cuales tiene un resto de enlace en cualquier posición posible, tales como pirrolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazilo, pirimidilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzoxazo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo e imidazo[5,1-b]tiazolilo.

El "grupo cicloalquilo C_{3-8} " se refiere a un grupo hidrocarburo saturado cíclico (grupo hidrocarburo cíclico) que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Este grupo hidrocarburo cíclico puede formar un anillo condensado, un anillo de reticulación o un anillo espiro y cualquier posición del mismo puede reemplazarse opcionalmente con uno o más de los sustituyentes opcionales definidos en la presente descripción. Los grupos de hidrocarburos saturados cíclicos generalmente incluyen, pero sin limitarse a, grupos, cada uno con un resto de unión en cualquier posición posible, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, espiro[2.3]hexilo, espiro[2.4]heptilo, espiro[2.5]octilo, espiro[3.3]heptilo y espiro[3.4]octilo.

El "grupo heterocicloalquilo" se refiere a cualquiera de un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros y un anillo heterocíclico insaturado de 3 a 7 miembros distinto de un anillo aromático, teniendo cada uno de los anillos heterocíclicos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Este anillo heterocíclico puede formar un anillo de reticulación o un anillo espiro y cualquier posición del mismo puede reemplazarse opcionalmente con uno o más de los sustituyentes opcionales definidos en la presente descripción. Los grupos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos, cada uno con un resto de unión en cualquier posición posible, tales como oxetanilo, tetrahydrofurilo, dihydrofurilo, dihydropiranilo, tetrahydropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperadinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tal como los Ejemplos 361, 378 y 455), dioxopiperadinilo (tal como el Ejemplo 459), diazepanilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-ditianilo, 1,4-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, 3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octilo, 3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonilo y 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonilo.

El "grupo arilalquilo C_{1-3} ", el "grupo heteroarilalquilo C_{1-3} ", el "grupo cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-3} " y el "grupo heterocicloalquilalquilo C_{1-3} " cada uno se refiere a un grupo en el cual un resto de enlace en cualquier posición posible en el correspondiente de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} y un grupo heterocicloalquilo (estos están representados por la siguiente fórmula: $-\text{Ar}^1$), los cuales se definen en la presente descripción, está unido a cualquier posición posible en el grupo alquilo C_{1-3} (esto está representado por la siguiente fórmula: $-\text{Ak}^1$) definido en la presente descripción (el grupo está representado por la siguiente fórmula: $-\text{Ak}^1-\text{Ar}^1$).

Un "grupo alquilo C_{1-3} " y el "grupo arilo" se refieren cada uno a un grupo en el cual el correspondiente de un grupo alquilo C_{1-3} (esto está representado por la siguiente fórmula: $-\text{Ak}^2$) y un grupo arilo (representado por la siguiente

fórmula: $-\text{Ar}^2$), los cuales se definen en la presente descripción, está unido a un átomo de oxígeno (el grupo está representado por la siguiente fórmula: $-\text{O}-\text{Ak}^2$ o representado por $-\text{O}-\text{Ar}^2$).

Un "grupo dialquilamino C_{1-3} " se refiere a un grupo en el cual dos grupos alquilo C_{1-3} (estos están representados por las siguientes fórmulas: $-\text{Ak}^3$ y $-\text{Ak}^4$), los cuales se definen en la presente descripción y pueden ser del mismo tipo o de tipos diferentes, están unidos a un átomo de nitrógeno (el grupo está representado por la siguiente fórmula: $-\text{N}(-\text{Ak}^3)-\text{Ak}^4$). Un "grupo arilamino" se refiere a un grupo en el cual el grupo arilo (esto está representado por la siguiente fórmula: $-\text{Ar}^3$) definido en la presente descripción está unido a un grupo amino (el grupo está representado por la siguiente fórmula: $-\text{N}-\text{Ar}^3$).

En la presente descripción, "grupos acilo ampliamente definidos" incluyen un grupo en el cual, en la fórmula general (1), el átomo de hidrógeno, el grupo amino, o cualquiera de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} y un grupo heterocicloalquilo, los cuales se definen en la presente descripción, (estos están representados por la siguiente fórmula: $-\text{Ar}^4$) está unido a un grupo carbonilo (el grupo está representado por la siguiente fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}^4$); y un grupo en el cual el átomo de hidrógeno o cualquiera de un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} y un grupo heterocicloalquilo, los cuales se definen en la presente descripción, (estos se representan con la siguiente fórmula: $-\text{Ar}^5$) está unido a un grupo carbonilo a través de un átomo de oxígeno (un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Ar}^5$), y cualquier posición del mismo puede reemplazarse opcionalmente con uno o más de los sustituyentes opcionales definidos en la presente descripción. Estos grupos acilo ampliamente definidos generalmente incluyen, pero sin limitarse a, grupos, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivalilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, hidroxiacetilo, fenilacetilo, benzoilo, naftoilo, furoilo, thenoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, metoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. Por ejemplo, los grupos acilo ampliamente definidos incluyen un grupo carboxi ($-\text{COOH}$) y un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{58a})-\text{R}^{58b}$ [en la fórmula, R^{58a} y R^{58b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (tal como el Ejemplo 55) o un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ (tal como el Ejemplo 427)].

"Opcionalmente sustituido" significa, a menos que se indique otra cosa, que cualquier átomo de hidrógeno o dos o más átomos de hidrógeno entre los átomos de hidrógeno unidos a un grupo descrito como "opcionalmente sustituido" se reemplazan con un sustituyente o sustituyentes (átomos o grupos) que se seleccionan del grupo que consiste en otros átomos y grupos y que pueden ser del mismo tipo o de diferentes tipos. Ejemplos de tales sustituyentes de acuerdo con la invención de la presente solicitud incluyen: sustituyentes tales como átomos de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo), un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo nitro, los grupos acilo ampliamente definidos anteriormente descritos, grupos alquilo C_{1-6} , grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo C_{3-8} , grupos heterocicloalquilo, grupos arilalquilo C_{1-3} , grupos heteroarilalquilo C_{1-3} , grupos cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-3} y grupos heterocicloalquilalquilo C_{1-3} ; un sustituyente en el cual cualquiera de los grupos acilo ampliamente definidos anteriormente descritos, un grupo alquilo C_{1-6} (grupo alcoxi o grupo alquiltio), un grupo arilo, un grupo arilalquilo C_{1-3} , un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquilalquilo C_{1-3} , o un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{SiR}^{31a}\text{R}^{31b}\text{R}^{31c}$ [en la fórmula, R^{31a} , R^{31b} y R^{31c} cada uno representa independientemente un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo arilo] está unido mediante un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; un sustituyente representado por la siguiente fórmula: $-\text{N}(\text{R}^{32a})-\text{R}^{32b}$ [en la fórmula, R^{32a} y R^{32b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, cualquiera de los grupos acilo ampliamente definidos anteriormente descritos, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (tal como el Ejemplo 428), o un grupo representado por la siguiente fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ (tal como el Ejemplo 432), o R^{32a} y R^{32b} juntos forman un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que puede contener al menos un átomo o grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, SO , $\text{S}(=\text{O})_2$, y NR^{33} [R^{33} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}]; un sustituyente representado por la siguiente fórmula: $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ (tal como el Ejemplo 430); un sustituyente representado por la siguiente fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{59a})-\text{R}^{59b}$ [en la fórmula, R^{59a} y R^{59b} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno (tal como el Ejemplo 454), el grupo acilo ampliamente definido anteriormente descrito (tal como el Ejemplo 456), o un grupo alquilo C_{1-6} (tal como los Ejemplos 453 y 458)]; un sustituyente representado por la siguiente fórmula: $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ (tal como los Ejemplos 461 y 464); y un sustituyente representado por la siguiente fórmula: $-\text{P}(=\text{O})-\text{OH}$ (tal como el Ejemplo 442). Además, entre estos sustituyentes y los grupos implicados en la formación de los sustituyentes, los grupos acilo ampliamente definidos anteriormente descritos, el grupo alquilo C_{1-6} , el grupo arilo, el grupo heteroarilo, el grupo cicloalquilo C_{3-8} y el grupo heterocicloalquilo, y así sucesivamente, pueden cubrir un concepto de extremo abierto de que el grupo puede repetir un reemplazo con cualquiera de los sustituyentes opcionales como se ha definido anteriormente.

Entre estas, el sustituyente es particularmente preferentemente cualquiera de: un grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$), un grupo ciano, átomos de halógeno y un grupo hidroxilo cuando un grupo sustituido es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquil C_{3-8} alquilo C_{1-3} , un grupo arilalquilo C_{1-3} , un grupo heteroarilalquilo C_{1-3} o un grupo heterocicloalquilalquilo C_{1-3} de 3 a 7 miembros representado por R^1 .

Además, cuando un grupo sustituido es un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros representado por R^2 , R^3 , R^4 o R^5 , el sustituyente es particularmente

preferentemente cualquiera de: un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo heterocicloalquilo; un grupo heterocicloalquilalquilo C₁₋₃; un grupo arilalquilo C₁₋₃; un grupo carboxi; un grupo alcoxi C₁₋₃; un grupo amida primaria; un grupo metoxycarbonilo; un grupo acetilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁₋₃; un sustituyente representado por la siguiente fórmula: -C(=O)-R⁶⁰ [en la fórmula, R⁶⁰ es un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo heterocicloalquilo]; y un sustituyente representado por la fórmula: -N(R^{32a})-R^{32b} [en la fórmula, R^{32a} y R^{32b} son cada uno independientemente y más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃].

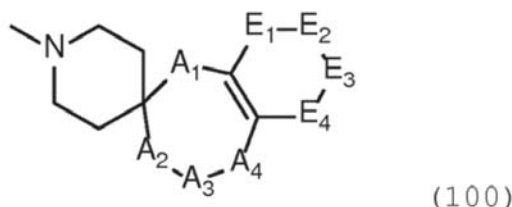
En la fórmula general (1), R¹ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxio-2-metilpropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,3-difluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo cianometilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fluorofenilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 2-pirimidilmetilo, un grupo 5-pirimidilmetilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-tetrahidro furilmetilo, un grupo amidinometilo y un grupo carbamoilmetilo.

En la fórmula general (1), R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo carboximatoxi, un grupo 5-tetrazolilmetoxi, un grupo cianometoxi, un grupo 4-piperidil metoxi, un grupo 2-(N, N-dimetilamino)etoxi, un grupo 3-oxetanilmetoxi, un grupo 2-morfolinoetoxiun grupo, un grupo 2-(N-metilpiperazino)etoxi, un grupo 2-pirrolidinoetoxiun grupo, un grupo 2-piperidinoetoxi, grupo 3-pirrolidinopropoxi, un grupo 3-tetrahidro furiloxi, un grupo 4-tetrahidro piraniloxi, un grupo 4-(N-metilpiperidil)metoxi, un grupo 2-hidroxio-2-metilpropoxi, un grupo carbamoilmetoxi, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 4-cianopiperidino, un grupo 4-metoxycarbonilpiperazino, un grupo 3,5-dimetilmorfolino, un grupo 3,5-dimetilpiperazino, un grupo 4-metoxipiperidino, un grupo 4-carboxipiperidino, un grupo N-metilsulfonilpiperazino, un grupo 4-metilsulfonilpiperidino, un grupo N-2-hidroxio-2-metilpropilpiperazino, un grupo N-hidroxiacetilpiperazino, un grupo N-acetilpiperazino, un grupo N-metilpiperazino, un grupo N-(3-oxetanil)piperazino, un grupo 4-hidroxociclohexilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilo, un grupo 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, un grupo 4-etoxycarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-(N-metilpiperazino)fenilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo N-(2-morfolinoetil)carbamoilo, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-morfolinocarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-pirrolidinometiloxazol-2-ilo y un grupo 4-carboxi oxazol-2-ilo.

En la fórmula general (1), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo.

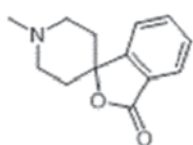
Un modo preferible del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es un modo en el cual una estructura representada por la siguiente fórmula (100):

[Producto quím. 4]

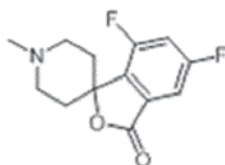


está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas (101) a (112)

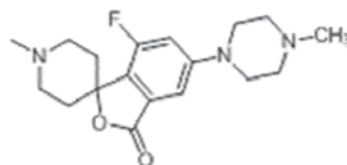
[Producto quím. 5]



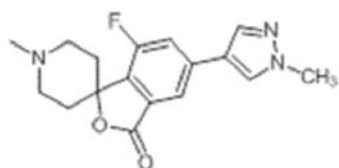
(101)



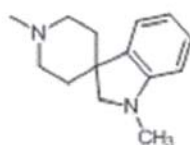
(102)



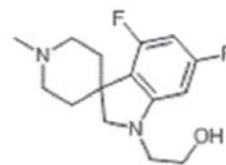
(103)



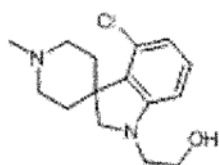
(104)



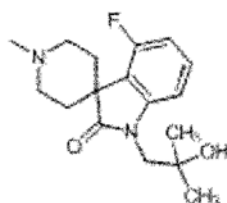
(105)



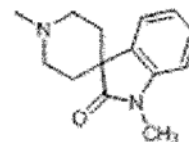
(106)



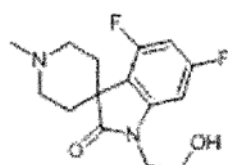
(107)



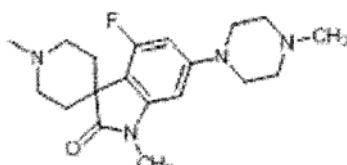
(108)



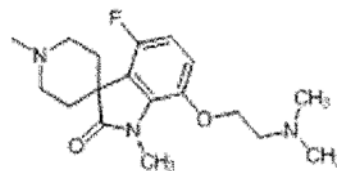
(109)



(110)



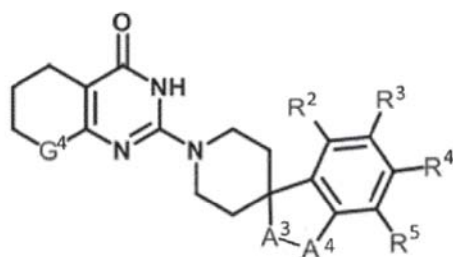
(111)



(112)

- 5 Por otra parte, otro modo preferible del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención es un modo en el cual el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la siguiente fórmula general (1-1):

[Producto quím. 6]



(1-1)

10

En la fórmula general (1-1), A³ es 0, CH₂ o CO, y A⁴ es CO o NR¹, excluyendo un caso en donde tanto A³ como A⁴ son CO, un caso en donde A³ es CH₂ y A⁴ es CO, y un caso en donde A³ es 0 y A⁴ es NR¹. R¹ representa lo mismo que se describe para la fórmula (1).

Además, en la fórmula general (1-1), G^4 es CH_2 o NR^7 , y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

- 5 Un "grupo protector" en la presente descripción incluye grupos protectores tales como los descritos en Greene Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición; John Wiley & Sons, Inc.

Un "grupo saliente" en la presente descripción se refiere a un grupo funcional conocido por los expertos en la materia por tener capacidad saliente. Ejemplos del grupo saliente incluyen, pero no se limitan particularmente a: átomos de
10 halógeno, tales como flúor, cloro, bromo y yodo; grupos alcoxi, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propiloxi, un grupo isopropiloxi, un grupo *terc*-butiloxi, un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo 4-metoxibenciloxi, un grupo 2,4-dimetoxibenciloxi, un grupo 4-nitrobenciloxi y un grupo 2,4-dinitrobenciloxi; grupos alquiltio, tales como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo feniltio, un grupo benciltio, un grupo 4-metoxibenciltio, un grupo 2,4-dimetoxibenciltio, un grupo 4-nitrobenciltio y un grupo 2,4-dinitrobenciltio; ésteres, tales como un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi y un grupo benzoíloxi; ésteres sulfónicos, tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo 2-nitrobencenosulfonilo, un grupo 4-nitrobencenosulfonilo y un grupo 2,4-bencenosulfonilo; grupos sulfonilo, tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo 4-metoxifenilsulfonilo, un grupo 4-nitrofenilsulfonilo, un grupo bencilsulfonilo, un grupo 4-metoxibencilsulfonilo y un grupo 4-nitrobencilsulfonilo; grupos sulfonilo, tales como un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo 4-metoxifenilsulfonilo, un grupo 4-nitrofenilsulfonilo, un grupo bencilsulfonilo, un grupo 4-metoxibencilsulfonilo y un grupo 4-nitrobencilsulfonilo; y
25 heterociclos, tales como un grupo 1-pirazolilo, un grupo 1-imidazolilo, un grupo 1,2,3-triazol-1-ilo, un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo, un grupo 1,2,4-triazol-4-ilo y un grupo 1-tetrazolilo.

En la presente descripción, "farmacéuticamente aceptable" significa "adecuado para uso farmacológico". Las sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio y calcio; hidrohaluros, tales como el ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; sales de ácidos inorgánicos como el ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico y ácido carbónico; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido hidroxiaacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido butírico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico y ácido málico; sales de aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico y ácido glutámico; sales de ácido sulfónico, tales como el ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico; y solvatos, tales como hidratos y alcoholatos.

En la fórmula general (1), cualquiera de los átomos asimétricos, por ejemplo, un átomo de carbono o similar también significa su forma racémica o enantiomérica. Además, un grupo que contiene un doble enlace insaturado puede existir como un isómero *cis* o un *trans*isómero. Además, el compuesto representado por la fórmula general (1) representa una forma de posibles isómeros (rotámeros, atropisómeros, tautómeros, etc.) además de los isómeros mencionados anteriormente, y estos isómeros pueden existir como un solo tipo de isómero o como una mezcla de ellos.

45 El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (compuesto espiro) representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede producirse usando métodos descritos a continuación como ejemplos. Sin embargo, el método para producir un compuesto espiro de la presente invención no se limita a los siguientes métodos. Entonces, el alcance de los compuestos de la presente invención no se limita a los compuestos producidos por los siguientes métodos de producción.

50 Un método para producir un compuesto espiro de la presente invención puede usar un material de partida, un precursor, reactivos y disolventes que están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, y pueden producir el compuesto de acuerdo con una combinación de métodos de síntesis entre varios métodos de síntesis en una amplia variedad conocida por los expertos en la materia y métodos ideados según sea necesario a partir de estos métodos de síntesis mediante modificación, como mejora.

En un método para la introducción, modificación o conversión en un determinado sustituyente o similar, la introducción, modificación o conversión en un sustituyente opcional diana en sí mismo o un grupo convertible en el sustituyente se puede realizar en la etapa de materia prima, la etapa de la sustancia intermedia o la etapa de la sustancia final, de acuerdo con una combinación de métodos de síntesis de entre los diversos métodos de síntesis en la amplia variedad conocida por los expertos en la materia, y los métodos ideados según sea necesario a partir de estos métodos de síntesis mediante modificación tal como mejora, o también se puede lograr con el orden de las etapas de reacción y similares cambiados según sea apropiado. Además, entre las técnicas generales como la protección y desprotección de un grupo funcional, que se usan habitualmente en química orgánica sintética (por ejemplo, los métodos descritos en, por ejemplo, Greene Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición; John Wiley & Sons, Inc. y similares) y otros, uno cualquiera puede emplearse y llevarse a cabo según sea necesario para la conveniencia de la

reacción.

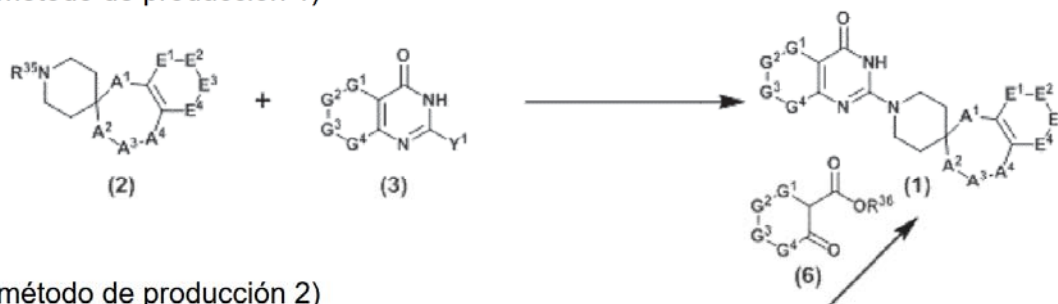
Como aparato de reacción para su uso en la producción, es posible usar no sólo recipientes de reacción habituales hechos de vidrio o baños de reacción metálicos, incluidos los provistos de revestimiento de vidrio, sino también reactores de flujo y similares. Para enfriar o calentar en el proceso de llevar a cabo una reacción, es posible realizar el enfriamiento de un recipiente de reacción o una solución de reacción no solo mediante enfriamiento por aire, enfriamiento por agua, enfriamiento por hielo, una combinación de un criógeno y un refrigerante, y así, pero también por medio de un refrigerante enfriado por un refrigerador, y realizar el calentamiento con agua tibia o vapor, calentamiento de un recipiente de reacción directamente con un calentador eléctrico o mediante un medio de calentamiento, calentamiento mediante irradiación de un microondas electromagnético (lo que se denomina calentamiento por microondas).

Además, también se puede usar enfriamiento o calentamiento con un elemento Peltier aplicado y similares.

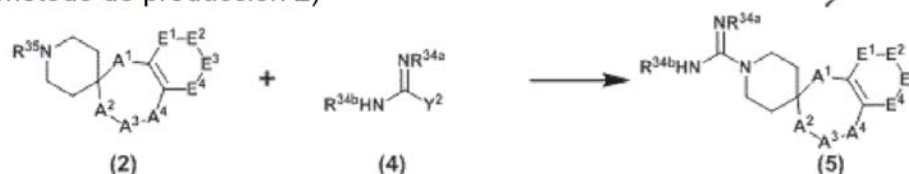
El compuesto espiro de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, de acuerdo con un método de producción 1 o un método de producción 2 descritos a continuación.

[Producto quím. 7]

(método de producción 1)



(método de producción 2)



En las fórmulas (2) a (6) anteriores, A¹, A², A³, A⁴, E¹, E², E³, E⁴, G¹, G², G³ y G⁴ tienen los mismos significados como A¹, A², A³, A⁴, E¹, E², E³, E⁴, G¹, G², G³ y G⁴ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. A continuación, en las fórmulas (3) y (4) anteriores, Y¹ e Y² cada uno representa independientemente un grupo saliente descrito anteriormente. Por otra parte, en las fórmulas (4) y (5) anteriores, R^{34a} y R^{34b} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector descrito anteriormente. Además, en la fórmula (2) anterior, R³⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector descrito anteriormente. En la fórmula (6) anterior, R³⁶ representa un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Un compuesto representado por la fórmula (2) (en lo sucesivo denominado "intermedio (2)") y un compuesto representado por la fórmula (3) (en lo sucesivo denominado "materia prima (3)") en el método de producción 1, y el intermedio (2) y los compuestos representados por las fórmulas (4) y (6) (en lo sucesivo, "materia prima (4)" y "materia prima (6)", respectivamente) en el método de producción 2 pueden ser comercialmente reactivos disponibles o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos públicamente o sus métodos análogos. Además, en el intermedio (2), puede estar presente un grupo protector según sea necesario, y el grupo protector puede desprotegerse en cualquier etapa cuando sea necesario.

En el método de producción 1, el intermedio (2) y la materia prima (3) se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado y se hacen reaccionar entre sí en presencia o ausencia de un catalizador metálico y su ligando y en presencia o ausencia de una base, de modo que se pueda producir el compuesto espiro de la presente invención (el compuesto representado por la fórmula (1), en lo sucesivo en el presente documento denominado "compuesto (1)" en algunos casos).

En el método de producción 1, el intermedio (2) y la materia prima (3) se usan generalmente en un intervalo de relación molar de 1:1 a 3, y se usan preferentemente en un intervalo de relación molar de 1:1 a 1,5.

En el método de producción 1, los ejemplos del disolvente incluyen: disolventes próticos, tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y alcohol *terc*-butilico; disolventes de hidrocarburo, tales como éter de petróleo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de halógeno, tales como tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y trifluorometil benceno; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y difenil éter; disolventes de éster, tales como macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de *terc*-butilo, acetato de bencilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de n-propilo, propionato de isopropilo, propionato de n-butilo, propionato de isobutilo y propionato de *terc*-butilo; disolventes polares apróticos, tales como acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Entre estas, como disolvente, se prefiere usar al menos uno de tolueno, etanol, 1,4-dioxano y N,N-dimetilformamida.

Ejemplos del catalizador metálico en el caso de que el método de producción 1 se lleve a cabo en presencia del catalizador metálico incluyen: catalizadores de paladio de valencia cero, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio (0); catalizadores de paladio divalente, tales como acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo)dipaladio (II), bis(benzonitrilo)dipaladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio (II) y dímero de cloruro de paladio (II) (π -cinamilo); complejos de paladio-fosfina, tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0), dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (II), dicloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina) paladio (II), dicloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano] paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) (aducto de diclorometano) y dicloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano] paladio (II); y similares. Entonces, ejemplos del ligando usado en el caso de que el método de producción 1 se lleve a cabo en presencia del ligando incluyen di-*terc*-butilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, tetrafenilborato de di-*terc*-butilmetilfosfonio, tetrafenilborato de tri-*terc*-butilfosfonio, 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, 2-(di-*terc*-butilfosfino)-2'-metilbifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropilbifenilo, [4-(N,N-dimetilamino)fenil]di-*terc*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, tetrafluoroborato de triciclofosfonio, 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-metilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropiloxibifenilo, hidrato de sulfonato de 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxibifenil-3-sodio, tri(2-furil)fosfina, 2-difenilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1,4'-bi-1H-pirazol, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, y etc. El catalizador metálico y su ligando se usan habitualmente en una relación molar de 1:0,5 a 2, y preferentemente se usan en una relación molar de 1:1. La cantidad usada del catalizador metálico y su ligando está en un intervalo de 0,01 a 1 % en moles y preferentemente en un intervalo de 0,1 a 0,5 % en moles con respecto al intermedio (2).

Ejemplos de la base en el caso de que el método de producción 1 se lleve a cabo en presencia de la base incluyen: sales, tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, acetato sódico, acetato potásico, fosfato sódico, fosfato potásico, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de bario; aminas, tales como amoniaco, metilamina, etilamina, ciclohexilamina, etanolamina, anilina, dimetilamina, dietilamina, dibutilamina, diciclohexilamina, bistrimetilsililamina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2-(dimetilamino)etanol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, picolina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina; hidruros de metal, tales como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de bario e hidruro de calcio; alcóxidos de metal, tales como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico y *terc*-butóxido potásico; amidasa de metal, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, piperidida de litio-2,2,6,6-tetrametilo, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida sódica y bistrimetilsililamida potásica; y similares. Cada una de estas bases puede usarse solas o usarse en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Entre estas, como base, se prefiere usar al menos uno de fosfato potásico, trietilamina, diisopropil etilamina y *terc*-butóxido sódico. Una cantidad de la base usada está en un intervalo de 0,01 a 20 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, más preferentemente en un intervalo de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del intermedio (2).

En el método de producción 1, la temperatura de reacción está en un intervalo de 0 a 250 °C, preferentemente de 30 a 200 °C y más preferentemente de 60 a 160 °C.

En el método de producción 1, el tiempo de reacción está en un intervalo de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 5 minutos a 12 horas y más preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

En el método de producción 1, en cuanto a un sustituyente opcional que se sustituirá en A¹, A², A³, A⁴, G¹, G², G³, G⁴, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa del intermedio (2) o la materia prima (3). En

este caso, el compuesto (1) obtenido contiene el sustituyente diana. Mediante el uso de una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, el compuesto (1) que contiene un sustituto diana se puede producir sometiendo el intermedio (2) y/o la materia prima (3) a la introducción de, modificación con o conversión a un grupo que actúa como precursor del sustituyente diana. Nótese que la combinación de métodos de síntesis puede ser cualquier combinación formada según sea apropiado, y la protección y desprotección pueden realizarse según sea apropiado según la necesidad.

En el método de producción 2, el intermedio (2) y la materia prima (4) se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado, y se hacen reaccionar entre sí en presencia de una base para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (5) (en lo sucesivo, como "intermedio (5)"). Posteriormente, el intermedio (5) y la materia prima (6) se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado y se hacen reaccionar entre sí en presencia de una base, de modo que se pueda producir el compuesto espiro de la presente invención (compuesto (1)).

Las reacciones se pueden llevar a cabo de tal manera que el intermedio (5) se aisle mediante purificación y se use en la etapa posterior, o se pueden realizar de forma continua como una reacción en un solo recipiente. Además, se pueden añadir etapas, tales como protección y desprotección según sea apropiado de acuerdo con la necesidad.

En el método de producción 2, el intermedio (2) y la materia prima (4) así como el intermedio (5) y la materia prima (6) se usan generalmente en un intervalo de relación molar de 1:1 a 3, y preferentemente en un intervalo de relación molar de 1:1 a 2.

Ejemplos del disolvente en el método de producción 2 son los mismos disolventes que los disolventes enumerados para el método de producción 1. Entre ellos, se prefiere usar, como disolvente, al menos uno de entre agua, etanol, acetonitrilo y N, N-dimetilformamida.

Ejemplos de la base en el método de producción 2 son las mismas bases que las bases enumeradas para el método de producción 1. Entre ellos, se prefiere usar, como base, al menos uno de etóxido sódico, trietilamina y diisopropilietilamina. Una cantidad de la base usada está en un intervalo de 0.01 a 20 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del intermedio (2) o del intermedio (5).

En el método de producción 2, a temperatura de reacción está en un intervalo de -30 a 200 °C, preferentemente de 0 a 150 °C y más preferentemente de 20 a 120 °C.

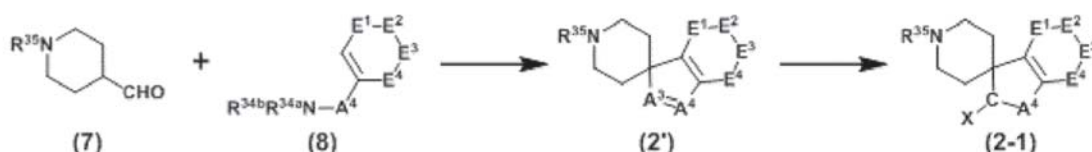
En el método de producción 2, el tiempo de reacción está en un intervalo de 1 minuto a 2 días, preferentemente de 5 minutos a 12 horas y más preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

En el método de producción 2, en cuanto a un sustituyente opcional que se sustituirá en A¹, A², A³, A⁴, G¹, G², G³, G⁴, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa del intermedio (2) o la materia prima (6). En este caso, el compuesto (1) obtenido contiene el sustituyente diana. Mediante el uso de una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, el compuesto (1) que contiene un sustituto diana se puede producir sometiendo el intermedio (2) y/o la materia prima (6) a la introducción de, modificación con o conversión a un grupo que actúa como precursor del sustituyente diana. Nótese que la combinación de métodos de síntesis puede ser cualquier combinación formada según sea apropiado, y la protección y desprotección pueden realizarse según sea apropiado según la necesidad.

El intermedio (2) de la presente invención se puede producir mediante los métodos descritos a continuación en los esquemas 1 a 7 o similares.

[Producto quím. 8]

(esquema 1)



En las fórmulas (8), (2) y (2-1) anteriores, A³, A⁴, E¹, E², E³ y E⁴ tienen los mismos significados como A³, A⁴, E¹, E², E³ y E⁴ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. Entonces, en la fórmula (8) anterior, R^{34a} y R^{34b} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector descrito anteriormente. En las fórmulas (7), (2) y (2-1) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. Por otra parte, en la fórmula

anterior (2-1), un grupo representado por C-X tiene el mismo significado que CH₂ o CO representado por A³ en la fórmula (1) anterior.

Los compuestos representados por las fórmulas (7) y (8) (en lo sucesivo en el presente documento denominados "materia prima (7)" y "materia prima (8)", respectivamente) en el esquema 1 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por métodos conocidos o sus métodos análogos.

En el esquema 1, un compuesto representado por la fórmula (2-1) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-1)") es un tipo de intermedio (2). En la producción del intermedio (2-1), la materia prima (7) y la materia prima (8) se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado y se hacen reaccionar entre sí en presencia de un ácido para sintetizar un precursor (un compuesto representado por la fórmula (2')) (en lo sucesivo en el presente documento "precursor (2')") del intermedio (2-1). Después, el precursor (2') se somete a un proceso de reducción para sintetizar un compuesto del intermedio (2-1) en donde X es H₂, o al proceso de oxidación para sintetizar un compuesto del intermedio (2-1) en donde X es (= O).

Las reacciones se pueden llevar a cabo de tal manera que el precursor (2') se aísle por purificación y se use en la etapa posterior, o se pueden realizar de forma continua como una reacción en un solo recipiente. Además, la protección, la desprotección, etc. se pueden realizar según corresponda de acuerdo con la necesidad.

En el esquema 1, la materia prima (7) y la materia prima (8) se usan en un intervalo de relación molar de 1:1 a 5, y preferentemente en un intervalo de relación molar de 1: 1,5 a 2,5.

Ejemplos del disolvente usado en el esquema 1 incluyen: disolventes próticos, tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y alcohol *terc*-butilico; disolventes de hidrocarburo, tales como éter de petróleo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de halógeno, tales como tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y clorobenceno; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y difenil éter; disolventes de éster, tales como macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de *terc*-butilo, acetato de bencilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de n-propilo, propionato de isopropilo, propionato de n-butilo, propionato de isobutilo y propionato de *terc*-butilo; disolventes de ácido orgánico, tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; disolventes polares apróticos, tales como acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Entre estos, como disolvente, es preferible usar al menos uno de ácido acético, metanol, etanol, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo y 1,2-dicloroetano, y es más preferible usar al menos uno de metanol, cloroformo y tetrahidrofurano.

Como ácido usado en la etapa de síntesis del precursor (2') en el esquema 1, los ácidos utilizables incluyen: ácidos minerales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis, tales como complejo de trifluoruro de boro éter dietílico, tricloruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de cinc, cloruro estánnico, cloruro férrico, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio y tetracloruro de circonio; y similares. Entre estas, como ácido, es preferible al menos uno de entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético, y es más preferible el ácido trifluoroacético. Una cantidad del ácido usado está en un intervalo de 0,01 a 20 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (7).

En el esquema 1, la temperatura de reacción en la etapa de síntesis del precursor (2') está en un intervalo de 0 a 200 °C, preferentemente de 20 a 120 °C, y más preferentemente de 50 a 80 °C.

En el esquema 1, el tiempo de reacción en la etapa de síntesis del precursor (2') es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, y más preferentemente de 2 horas a 6 horas.

En el esquema 1, como agente reductor usado en el proceso de reducción, es posible usar un catalizador metálico como carbón activado con paladio y una fuente de hidrógeno (por ejemplo, tal como gas hidrógeno, formiato amónico o ciclohexadieno); o un agente reductor de boro, tal como el diborano, borohidruro de litio, borohidruro sódico, borohidruro potásico, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico; o similares. Preferentemente, se usa triacetoxiborohidruro sódico. Una cantidad del agente reductor utilizado está en un intervalo de 0,001 a 20 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 0,005 a 10 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 0,01 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del precursor (2').

En el esquema 1, la temperatura de reacción en el proceso de reducción está en un intervalo de -40 a 100 °C, preferentemente de 0 a 60 °C y más preferentemente de 20 a 40 °C.

En el esquema 1, el tiempo de reacción en el proceso de reducción es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de

1 hora a 12 horas, y más preferentemente de 2 horas a 6 horas.

En el esquema 1, como agente oxidante usado en el proceso de oxidación, es posible usar: perácidos, tales como el peróxido de hidrógeno, ácido perbórico, ácido peracético, ácido perbenzoico y ácido m-cloroperbenzoico; halógenos, tales como hipoclorito sódico, clorito sódico, perclorato sódico, hipobromito sódico, bromito sódico, perbromato sódico, peryodato sódico, hipoclorito potásico, clorito potásico, perclorato potásico, hipobromito potásico, bromito potásico, perbromato potásico y peryodato potásico; y similares. Entre estas, como agente oxidante, es preferible al menos uno de entre peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico y clorito sódico, y es más preferible el clorito sódico. Una cantidad del agente oxidante usado está en un intervalo de 0,01 a 20 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 1 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad del precursor (2').

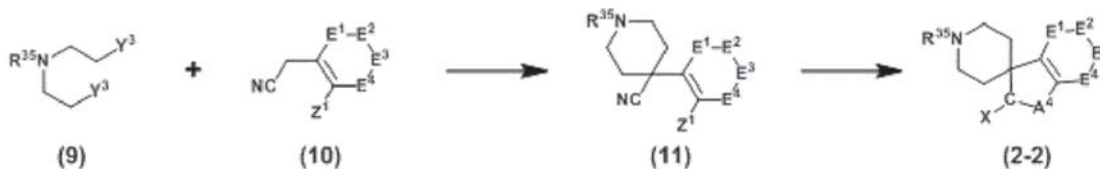
En el esquema 1, la temperatura de reacción en el proceso de oxidación está en un intervalo de -40 a 80 °C, preferentemente de 0 a 60 °C y más preferentemente de 20 a 40 °C.

En el esquema 1, el tiempo de reacción en el proceso de oxidación es de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 45 minutos a 12 horas, y más preferentemente de 1 hora a 6 horas.

En el esquema 1, en cuanto a un sustituyente que se sustituirá en A⁴, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de materia prima (8). En este caso, el intermedio (2-1) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-1) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-1) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-1) se pueda convertir en el intermedio (2-1) que contiene el otro sustituyente diana.

[Producto quím. 9]

(esquema 2)



En las fórmulas (10), (11) y (2-2) anteriores, A⁴, E¹, E², E³ y E⁴ tienen los mismos significados como A⁴, E¹, E², E³ y E⁴ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (9), (11) y (2-2) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. En la fórmula anterior (2-2), un grupo representado por C-X tiene el mismo significado que CH₂ o CO representado por A³ en la fórmula (1) anterior. Además, en la fórmula (9) anterior, cada Y³ representa independientemente un grupo saliente descrito anteriormente. En las fórmulas (10) y (11) anteriores, Z¹ representa un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo saliente.

Los compuestos representados por las fórmulas (9) y (10) (en lo sucesivo en el presente documento denominados "materia prima (9)" y "materia prima (10)", respectivamente) en el esquema 2 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por métodos conocidos o sus métodos análogos.

En el esquema 2, un compuesto representado por la fórmula (2-2) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-2)") es un tipo del intermedio (2). En la producción del intermedio (2-2), la materia prima (9) y la materia prima (10) se disuelven o suspenden en un solvente apropiado, y se le agrega una base metálica alcalina para permitir que se produzca una reacción para sintetizar un precursor (un compuesto representado por la fórmula (11) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "precursor (11)")) del intermedio (2-2). Aquí, el intermedio (2-2) en el cual X es (=O) y A⁴ es O puede producirse de tal manera que el precursor (11) que contiene un grupo alquilo en Z¹ se someta a tratamiento con ácido. En cambio, el intermedio (2-2) en el cual X es (=O) y A⁴ es NR¹ se puede producir de tal manera que el precursor (11) que contiene un grupo saliente en Z¹ se somete a una reacción de hidrólisis seguida de una reacción de cierre del anillo (reacción de ciclación).

En el esquema 2, la materia prima (9) y la materia prima (10) se usan en un intervalo de relación molar de 0,8 a 2:1, y preferentemente en un intervalo de relación molar de 0,9 a 1,1:1.

Ejemplos del disolvente usado en el esquema 2 incluyen: disolventes de hidrocarburo, tales como éter de petróleo, n-

pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y difenil éter; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina y hexametilfosforamida; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Preferentemente, se usa tetrahidrofurano.

Como base metálica alcalina utilizada en el esquema 2, las bases usables incluyen: litio orgánico, tal como metil litio, n-butilitio, sec-butilitio, *terc*-butilitio y fenilitio; hidruros metálicos, tales como hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de bario e hidruro potásico; amidas de metal, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, bistrimetilsilil amida de litio y bistrimetilsilil amida sódica; y similares. Cada una de estas bases metálicas alcalinas se puede usar solas o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Entre estas, como base metálica alcalina, se prefiere usar al menos uno de hidruro sódico y bistrimetilsililamida sódica. Una cantidad de la base metálica alcalina usada está en un intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 1,2 a 6 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 1,5 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (10).

En el esquema 2, a temperatura de reacción está en un intervalo de -100 a 200 °C, preferentemente del -80 al 150 °C y más preferentemente del -50 al 100 °C.

En el esquema 2, el tiempo de reacción está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 45 minutos a 24 horas y más preferentemente de 60 minutos a 12 horas.

Como el ácido usado en el tratamiento con ácido en el esquema 2, los ácidos utilizables incluyen: ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis como tricloruro de boro, tribromuro de boro y triyoduro de boro; y similares. Cada uno de estos ácidos puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Preferentemente, se usa una mezcla de ácido acético y ácido bromhídrico.

En el esquema 2, la temperatura de reacción en el tratamiento con ácido está en un intervalo de 0 a 200 °C, y es preferentemente una temperatura a la que tiene lugar el reflujo.

En el esquema 2, el tiempo de reacción en el tratamiento con ácido está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 2 horas a 36 horas y más preferentemente de 6 horas a 24 horas.

Ejemplos del disolvente usado en la reacción de hidrólisis en el esquema 2 incluyen: disolventes próticos, tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y *terc*-butilalcohol; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Preferentemente, se usa dimetilsulfóxido.

Las bases utilizables en la reacción de hidrólisis en el esquema 2 incluyen hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares. Puede usarse una mezcla de la base y un peróxido de hidrógeno según sea apropiado según las necesidades.

En el esquema 2, la temperatura de reacción en la reacción de hidrólisis está en un intervalo de 0 a 100 °C, y preferentemente de 20 a 60 °C.

En el esquema 2, el tiempo de reacción en la reacción de hidrólisis está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 60 minutos a 36 horas y más preferentemente de 2 horas a 24 horas.

Ejemplos del disolvente usado en la reacción de ciclación en el esquema 2 incluyen: disolventes de hidrocarburo, tales como éter de petróleo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *terc*-butil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y difenil éter; disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Preferentemente, se usa al menos uno de N, N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona. Como base utilizada en la reacción de ciclación en el esquema 2,

por ejemplo, se usan hidruros de metal, tales como hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro de bario e hidruro potásico. Preferentemente, se usa hidruro de litio.

En el esquema 2, la temperatura de reacción en la reacción de ciclación está en el intervalo de 0 a 200 °C, preferentemente del 20 al 160 °C y más preferentemente del 50 al 140 °C.

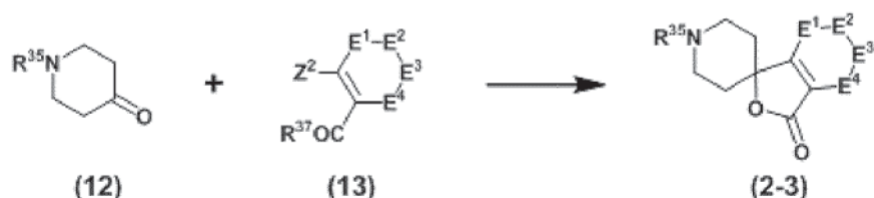
En el esquema 2, el tiempo de reacción en la reacción de ciclación hidrólisis está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 60 minutos a 24 horas y más preferentemente de 2 horas a 12 horas.

- 5 En el esquema 2, en cuanto a un sustituyente que se sustituirá en A⁴, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (10). En este caso, el intermedio (2-2) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, cualquiera del precursor (11) y el intermedio (2-2) pueden someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en cualquiera de los precursores (11) y el intermedio (2-2) se puede convertir en otro sustituyente diana, mediante el uso
- 10 de una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-2) se pueda convertir al intermedio (2-2) que contiene el otro sustituyente diana. Además, cuando X en el intermedio (2-2) es (=O), el intermedio (2-2) se puede convertir en el intermedio (2-2) en donde X es H₂ a través de una reacción de reducción común o similar conocida por los expertos en la materia.

15

[Producto quím. 10]

(esquema 3)



- 20 En las fórmulas (13) y (2-3) anteriores, E¹, E², E³ y E⁴ tienen los mismos significados como E¹, E², E³ y E⁴ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (12) y (2-3) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. En la fórmula (13) anterior, R³⁷ representa un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₃, un grupo dialquilamino C₁₋₃, o un grupo arilamino, y Z² representa un átomo de hidrógeno o un grupo saliente descrito anteriormente.

- 25 Los compuestos representados por las fórmulas (12) y (13) (en lo sucesivo en el presente documento denominados "materia prima (12)" y "materia prima (13)", respectivamente) en el esquema 3 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por métodos conocidos o sus métodos análogos.

- 30 En el esquema 3, la materia prima (12) y la materia prima (13) se usan en un intervalo de relación molar de 0,8 a 2:1, y se usan preferentemente en una relación molar de 0,9 a 1,1:1.

- 35 En el esquema 3, un compuesto representado por la fórmula (2-3) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-3)") es un tipo de intermedio (2) de la presente invención. El intermedio (2-3) se produce de tal manera que la materia prima (13) se disuelve o suspende en un disolvente apropiado, se le añade una base de metal alcalino para permitir que proceda una reacción para sintetizar un compuesto de metal alcalino de la materia prima (13), y después la materia prima (12) se añade al compuesto de metal alcalino.

Ejemplos del disolvente usado en el esquema 3 son los mismos disolventes que los disolventes enumerados para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente tetrahidrofurano.

- 40 Ejemplos de bases metálicas alcalinas en el esquema 3 son las mismas bases metálicas alcalinas que las bases enumeradas para el esquema 2. Entre ellas, se usa preferentemente al menos uno de n-butil litio y sec-butil litio.

- 45 En el esquema 3, la temperatura de reacción para la síntesis del compuesto metal alcalino está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente de -90 a 50 °C y más preferentemente de -80 a 30 °C.

- En el esquema 3, el tiempo de reacción para la síntesis del compuesto de metal alcalino está en un intervalo de 30 minutos a 3 horas, y preferentemente de 45 minutos a 2 horas.

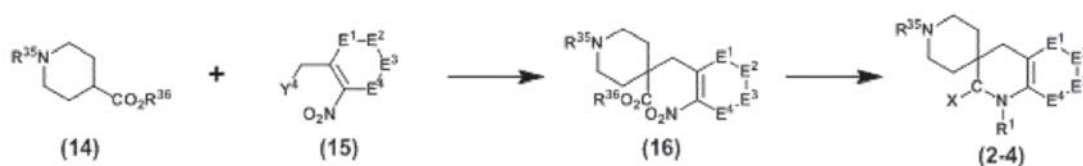
- 50 En el esquema 3, la temperatura de reacción después de la adición de la materia prima (12) está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente del -90 al 80 °C y más preferentemente del -80 al 60 °C.

En el esquema 3, el tiempo de reacción después de la adición de la materia prima (12) está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 45 minutos a 24 horas, y más preferentemente de 1 hora a 12 horas.

- 5 En el esquema 3, en el caso de que un sustituyente se sustituya en E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (13). En este caso, el intermedio (2-3) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-3) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-3) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-3) se pueda convertir en el intermedio (2-3) que contiene el otro sustituyente diana.

[Producto quím. 11]

(esquema 4)



- 15 En las fórmulas (15), (16) y (2-4) anteriores, E¹, E², E³, E⁴, y R¹ tienen los mismos significados como en E¹, E², E³, E⁴ y R¹ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (14), (16) y (2-4) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. En la fórmula anterior (2-4), un grupo representado por C-X tiene el mismo significado que CH₂ o CO representado por A³ en la fórmula (1) anterior. Además, R³⁶ en las fórmulas (14) y (16) anteriores representa un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, e Y⁴ en la fórmula (15) anterior representa un grupo saliente descrito anteriormente.

Los compuestos representados por las fórmulas (14) y (15) (en lo sucesivo en el presente documento denominados "materia prima (14)" y "materia prima (15)", respectivamente) en el esquema 4 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por métodos conocidos o sus métodos análogos.

- 25 En el esquema 4, un compuesto representado por la fórmula (2-4) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-4)") es un tipo de intermedio (2) de la presente invención. El intermedio (2-4) se produce de tal manera que la materia prima (14) se disuelve o suspende en un disolvente apropiado, los aniones de la materia prima (14) se forman por una base metálica alcalina y se hacen reaccionar con la materia prima (15) para formar el precursor (16), seguido de la reducción del grupo nitro para cerrar el anillo.

En el esquema 4, la materia prima (14) y la materia prima (15) se usan en un intervalo de relación molar de 1:1 a 2, y se usan preferentemente en un intervalo de relación molar de 1:1,1 a 1,3.

- 35 Ejemplos del disolvente usado en el esquema 4 son los mismos disolventes que los disolventes enumerados para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente tetrahidrofurano.

- 40 Ejemplos de bases metálicas alcalinas en el esquema 4 son las mismas bases metálicas alcalinas que las bases enumeradas para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente bistrimetilsililamida sódica. La cantidad de base metálica alcalina utilizada está en el intervalo de 1 a 2 equivalentes, y preferentemente de 1,2 a 1,5 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (14).

En el esquema 4, la temperatura de reacción para la formación de los aniones está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente del -90 al 50 °C y más preferentemente del -80 al 0 °C.

- 45 En el esquema 4, el tiempo de reacción para la formación de los aniones está en el intervalo de 30 minutos a 3 horas, y preferentemente de 45 minutos a 2 horas.

- 50 En el esquema 4, la temperatura de reacción después de la adición de la materia prima (15) está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente del -90 al 80 °C y más preferentemente del -80 al 60 °C.

En el esquema 4, el tiempo de reacción después de la adición de la materia prima (15) está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 45 minutos a 24 horas, y más preferentemente de 1 hora a 12 horas.

- 55 Ejemplos de un disolvente usado para la reducción del grupo nitro en el intermedio (16) en el esquema 4 incluyen: disolventes próticos, tales como agua, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, 2-butanol y *tert*-butilalcohol;

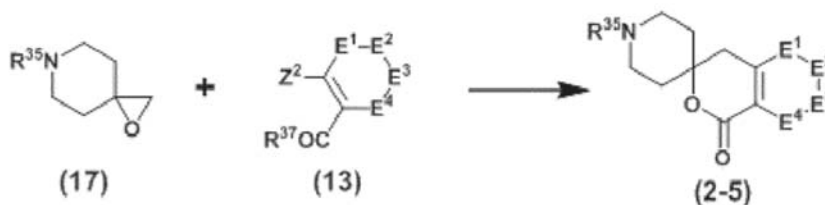
disolventes de hidrocarburo, tales como éter de petróleo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes de halógeno, tales como tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y clorobenceno; disolventes de éter, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, metil *tert*-butil éter, metil ciclopentil éter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y difenil éter; disolventes de éster, tales como macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de *tert*-butilo, acetato de bencilo, propionato de metilo, propionato de etilo, propionato de n-propilo, propionato de isopropilo, propionato de n-butilo, propionato de isobutilo y propionato de *tert*-butilo; disolventes polares apróticos, tales como acetona, 2-butanona, metil isobutil cetona, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil-2-pirrolidona; y similares. Cada uno de estos disolventes puede usarse solo o en una mezcla de dos o más tipos en una proporción apropiada. Entre ellos, como disolvente, se usa preferentemente al menos uno de entre agua, metanol, etanol y tetrahidrofurano, y se usa más preferentemente etanol. También es posible usar el disolvente al que se añade un ácido o una base según corresponda, el ácido es ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico o similares, siendo la base hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o similares.

Como agente reductor utilizado en el esquema 4, los ejemplos de agentes utilizables incluyen: metales, tales como cinc, aluminio, estaño, cloruro estannoso y hierro; catalizadores de hidrogenación, tales como paladio, platino, rodio y níquel, los cuales se usan junto con una fuente de hidrógeno y se pueden usar con un portador según sea apropiado; y sales inorgánicas tales como ditionito sódico; y similares.

En el esquema 4, en cuanto a un sustituyente a sustituir en R¹, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (15). En este caso, el intermedio (2-4) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-4) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-4) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-4) se pueda convertir en el intermedio (2-4) que contiene el otro sustituyente diana. Cuando X en el intermedio (2-4) es (=O), el intermedio (2-4) se puede convertir en el intermedio (2-4) en el cual X es H₂ a través de una reacción de reducción común o similar conocida por los expertos en la materia.

[Producto quím. 12]

(esquema 5)



En la fórmula (2-5) anterior, E¹, E², E³ y E⁴ tienen los mismos significados como E¹, E², E³ y E⁴ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (17) y (2-5) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior.

Un compuesto representado por la fórmula (17) (en lo sucesivo en el presente documento, "materia prima (17)") y la materia prima (13) en el esquema 5 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos públicamente o sus métodos análogos.

En el esquema 5, un compuesto representado por la fórmula (2-5) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-5)") es un tipo de intermedio (2) de la presente invención. El intermedio (2-5) se produce de tal manera que la materia prima (13) se disuelve o suspende en un disolvente apropiado, se le añade una base de metal alcalino para permitir que proceda una reacción para sintetizar un compuesto de metal alcalino de la materia prima (13), y después la materia prima (17) se añade al compuesto de metal alcalino en presencia o ausencia de un ácido de Lewis.

En el esquema 5, la materia prima (17) y la materia prima (13) se usan en un intervalo de relación molar de 1:1 a 5, y se usan preferentemente en un intervalo de relación molar de 1:2 a 4.

Ejemplos del disolvente usado en el esquema 5 son los mismos disolventes que los disolventes enumerados para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente tetrahidrofurano.

Ejemplos de bases metálicas alcalinas en el esquema 5 son las mismas bases metálicas alcalinas que las bases enumeradas para el esquema 2. Entre ellas, se usa preferentemente al menos uno de n-butil litio y sec-butil litio. La cantidad de base metálica alcalina usada está en un intervalo de 2 a 10 equivalentes y preferentemente de 4 a 8 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (17).

En el esquema 5, la temperatura de reacción para la síntesis del compuesto de metal alcalino está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente del -90 al 50 °C y más preferentemente del -80 al 30 °C.

En el esquema 5, el tiempo de reacción para la síntesis del compuesto de metal alcalino está en un intervalo de 30 minutos a 3 horas, y preferentemente de 45 minutos a 2 horas.

En el esquema 5, la temperatura de reacción después de la adición de la materia prima (17) está en un intervalo de -100 a 100 °C, preferentemente del -90 al 80 °C y más preferentemente del -80 al 60 °C.

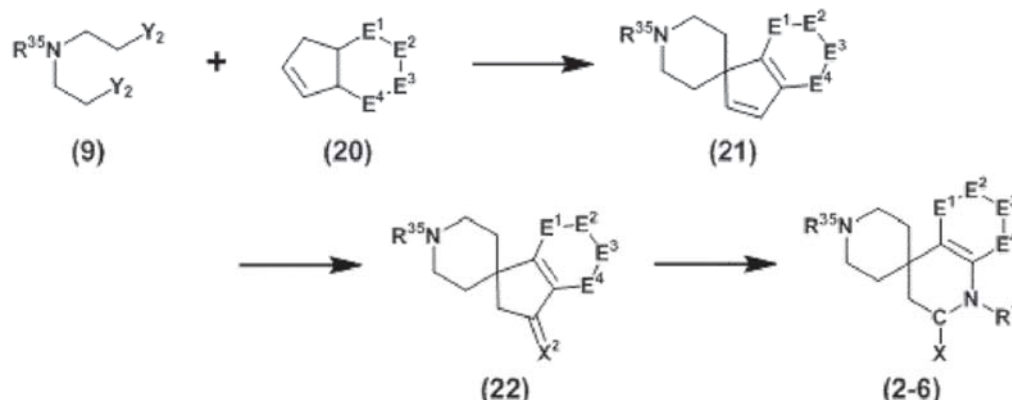
En el esquema 5, el tiempo de reacción después de la adición de la materia prima (17) está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 45 minutos a 24 horas, y más preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Ejemplos del ácido de Lewis en el caso en el cual en el esquema 5 se lleva a cabo en presencia del ácido de Lewis incluyen cloruro de cinc, bromuro de cinc, yoduro de cinc, cloruro estánnico, tetracloruro de titanio, tetracloruro de circonio, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, tricloruro de boro, tribromuro de boro, triyoduro de boro, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trietilsililo, trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo y similares. Preferentemente, se usa un complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro. Una cantidad de ácido de Lewis usada está en un intervalo de 1 a 4 equivalentes, y preferentemente de 1,5 a 3 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (17) añadida.

En el esquema 5, en cuanto a un sustituyente a sustituir en E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (13). En este caso, el intermedio (2-5) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-5) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-5) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-5) se pueda convertir en el intermedio (2-5) que contiene el otro sustituyente diana.

[Producto quím. 13]

(esquema 6)



En las fórmulas (20) a (22) y (2-6) anteriores, E¹, E², E³, E⁴, y R¹ tienen los mismos significados como en E¹, E², E³, E⁴ y R¹ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (21), (22) y (2-6) anteriores, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. En la fórmula anterior (2-6), un grupo representado por C-X tiene el mismo significado que CH₂ o CO representado por A³ en la fórmula (1) anterior. Además, en la fórmula (22) anterior, X² representa O, NOH o NR³⁹ y R³⁹ representa un grupo saliente.

La materia prima (9) y un compuesto representado por la fórmula (20) (en lo sucesivo en el presente documento,

"materia prima (20)") en el esquema 6 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos públicamente o sus métodos análogos.

En el esquema 6, un compuesto representado por la fórmula (2-6) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-6)") es un tipo de intermedio (2) de la presente invención. El intermedio (2-6) se produce de tal manera que: la materia prima (9) y la materia prima (20) se disuelven o suspenden en un disolvente apropiado; se le añade una base metálica alcalina para permitir que prosiga la reacción para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (21) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "compuesto (21)"); el compuesto (21) obtenido se somete a una reacción de hidrobioración conocida por los expertos en la materia para introducir un grupo hidroxilo en el mismo; el grupo hidroxilo generado se convierte en una cetona mediante una reacción de oxidación conocida por los expertos en la materia, seguido de una oximación o similar para dar lugar a un compuesto representado por la fórmula (22) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "precursor (22)"); y después el precursor (22) se somete a una reacción de transposición de Beckmann conocida por los expertos en la materia.

En el esquema 6, la materia prima (9) y la materia prima (20) se usan en un intervalo de relación molar de 0,8 a 2:1, y se usan preferentemente en un intervalo de relación molar de 1 a 1,3:1.

Ejemplos del disolvente usado para la síntesis del compuesto (21) en el esquema 6 son los mismos disolventes que los disolventes enumerados para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente tetrahidrofurano.

Ejemplos de bases metálicas alcalinas utilizadas para la síntesis del compuesto (21) en el esquema 6 son las mismas bases metálicas alcalinas que las bases enumeradas para el esquema 2. Entre ellos, se usa preferentemente bistrimetilsililamida sódica. Una cantidad de la base metálica alcalina usada está en un intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferentemente en un intervalo de 1,2 a 6 equivalentes, y más preferentemente en un intervalo de 1,5 a 5 equivalentes con respecto a la cantidad de materia prima (20).

En el esquema 6, la temperatura de reacción para la síntesis del compuesto (21) está en un intervalo de -100 a 200 °C, preferentemente del -80 al 150 °C y más preferentemente del -50 al 100 °C.

En el esquema 6, el tiempo de reacción para la síntesis del compuesto (21) está en un intervalo de 30 minutos a 48 horas, preferentemente de 45 minutos a 24 horas y más preferentemente de 60 minutos a 12 horas.

Es una práctica común que la reacción de hidrobioración en el esquema 6 se lleve a cabo en un disolvente adecuado, normalmente un disolvente de éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, con un reactivo de borilación, tal como diborano o 9-BBN en un intervalo de temperatura de 0 °C a la temperatura a la que tiene lugar el reflujo.

En el esquema 6, como reacción de oxidación, es posible aplicar cualquiera de las diversas reacciones, ampliamente conocidas por los expertos en la materia, para oxidar una variedad de grupos hidroxilo secundarios a cetonas. Por ejemplo, es posible emplear una reacción de oxidación usando un agente oxidante a base de halógeno hecho de un óxido de un metal, tal como el cromo, manganeso, rutenio, o una sal del mismo (se puede añadir un catalizador tal como TEMPO), una reacción de oxidación como una oxidación de Swern usando dimetilsulfóxido junto con un agente de condensación, tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido o carbodiimida y similares, y cualquier otra reacción de oxidación.

En el esquema 6, la oximación se puede llevar a cabo mediante un método común ampliamente conocido por los expertos en la materia, tal como mezclar con una sal de hidroxilamina con adición de ácido o similar.

En el esquema 6, la reacción de transposición de Beckmann puede usar diversas condiciones de reacción ampliamente conocidas por los expertos en la materia, y habitualmente se emplea en particular el calentamiento junto con un ácido. En algunos casos, la reacción de transposición de Beckmann se puede llevar a cabo después de que el compuesto en el cual X^2 es NOH se convierta en el compuesto en el cual X^2 es NR^{39} .

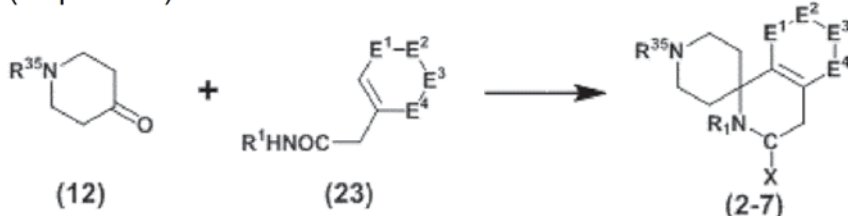
En el esquema 6, en cuanto a un sustituyente a sustituir en E^1 , E^2 , E^3 y E^4 , el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (20). En este caso, el intermedio (2-6) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-6) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-6) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-6) se pueda convertir en el intermedio (2-6) que tiene el otro sustituyente diana.

Mientras tanto, en el esquema 6, como para que un sustituyente sea sustituido en R^1 , el intermedio (2-6) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y se introduce un sustituyente objetivo en el compuesto. del intermedio (2-6) en el cual R^1 es H mediante el uso de una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-6) se pueda convertir en el intermedio (2-6) en el que se introduce el sustituyente objetivo. Mientras tanto, cuando X es (=O) en el intermedio (2-6), el intermedio (2-6) se puede convertir en el intermedio (2-6)

en el cual X es H₂ a través de una reacción de reducción común o similar conocida para los expertos en la materia.

[Producto quím. 14]

(esquema 7)



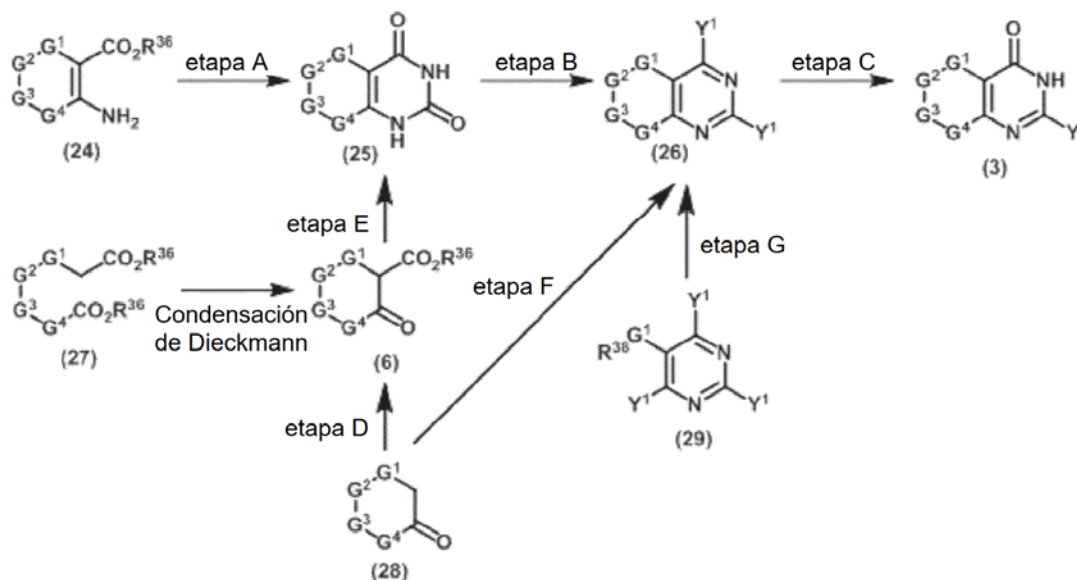
- 5 En las fórmulas (23) y (2-7) anteriores, E¹, E², E³, E⁴, y R¹ tienen los mismos significados como en E¹, E², E³, E⁴ y R¹ en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En la fórmula (2-7) anterior, R³⁵ tiene el mismo significado que R³⁵ en la fórmula (2) anterior. En la fórmula anterior (2-7), un grupo representado por C-X tiene el mismo significado que CH₂ o CO representado por A³ en la fórmula (1) anterior. La materia prima (12) y un compuesto representado por la fórmula (23) (en lo sucesivo en el presente documento, "materia prima (23)") en el esquema 7 pueden ser reactivos disponibles comercialmente o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos públicamente o sus métodos análogos.

- 15 En el esquema 7, un compuesto representado por la fórmula (2-7) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "intermedio (2-7)") es un tipo de intermedio (2) de la presente invención. El intermedio (2-7) se puede producir a partir de la materia prima (12) y la materia prima (23) de acuerdo con un método conocido tal como un método descrito en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1998, 46, 242.

- 20 En el esquema 7, en cuanto a un sustituyente a sustituir en R¹, E¹, E², E³ y E⁴, el sustituyente diana puede estar contenido en la etapa de la materia prima (23). En este caso, el intermedio (2-7) obtenido contiene el sustituyente objetivo. Como alternativa, en algunos casos, el intermedio (2-7) puede someterse a procesos tales como protección y desprotección según sea apropiado según la necesidad, y un sustituyente en el intermedio (2-7) puede convertirse en otro sustituyente diana, mediante usando una combinación de métodos de síntesis en la amplia variedad de varios métodos de síntesis conocidos por los expertos en la materia, de modo que el intermedio (2-7) se pueda convertir en el intermedio (2-7) que contiene el otro sustituyente diana. Mientras tanto, cuando X es (=O) en el intermedio (2-7), el intermedio (2-7) se puede convertir en el intermedio (2-7) en el cual X es H₂ a través de una reacción de reducción común o similar conocida para los expertos en la materia.

[Producto quím. 15]

(esquema 8)



En las fórmulas (24) a (29) anteriores, G^1 , G^2 , G^3 y G^4 tienen los mismos significados como G^1 , G^2 , G^3 y G^4 en la fórmula general (1) anterior, respectivamente. En las fórmulas (26) y (29) anteriores, Y^1 tiene el mismo significado que Y^1 en la fórmula (3) anterior. Por otra parte, en las fórmulas (24) y (27) anteriores, R^{36} representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En la fórmula (29) anterior, R^{38} representa un grupo precursor que puede formar una estructura representada por $-G^2-G^3-G^4-$ en la fórmula (26) anterior.

La materia prima (3) o la materia prima (6) en el método de producción 1 o 2 se puede producir de acuerdo con el método descrito en el esquema 8 o similar. La materia prima (6) se puede sintetizar sometiendo un compuesto representado por la fórmula (27) (un ácido dicarboxílico deliberativo (27)) a una reacción de condensación de Dieckmann o similar, o sometiendo la posición α de un compuesto representado por la fórmula (28) (una cetona (28)) a una reacción de homologación de un carbono (como un método descrito en el paso D: Journal of the Chemical Society, 1910, 97,1765). Mientras tanto, la materia prima (3) se puede sintetizar hidrolizando uno innecesario de los grupos salientes en un compuesto como un compuesto representado por la fórmula (26) (compuesto (26)) (tal como un método descrito en el paso C: Journal of Medicinal Chemistry, 1986,29,62). Después, el compuesto (26) se puede sintetizar sometiendo la cetona (28) o un compuesto representado por la fórmula (29) (compuesto (29)) a una reacción de cierre de anillo o similar (tal como un método descrito en la etapa F: Medicinal Chemistry Research, 2014,23,3784 y como un método descrito en la etapa G: The Journal of Organic Chemistry, 2013,78,2144), o puede sintetizarse de tal manera que un carbonilo amídico en un compuesto representado por la fórmula (25) (compuesto (25)) que puede sintetizarse mediante una reacción de cierre del anillo de condensación de un compuesto representado por la fórmula (24) (compuesto (24)) o la materia prima (6) con urea se convierte en imidoilo como grupo saliente (tal como un método descrito en la etapa A: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 16,7021; tal como un método descrito en la etapa E: Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 9480.; y tal como un método descrito en la etapa B: Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 580). Esta serie de métodos de síntesis son todos métodos ampliamente descritos en manuales de formulación general y otros en química orgánica, y pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos sin ningún cambio o con sus métodos mejorados.

El compuesto espiro representado por la fórmula general (1), los intermedios, las materias primas, y así sucesivamente sintetizadas de acuerdo con los métodos anteriores, cada una puede usarse en el paso subsiguiente en el estado de la solución de reacción o en el estado del producto crudo, o usarse en el paso subsiguiente después de haber sido aislado por un método de purificación habitual conocido por los expertos en la materia. Para el método de purificación para el aislamiento, por ejemplo, se puede seleccionar un método o una combinación de métodos según sea apropiado entre varios tipos de cromatografía (columna o capa fina, tipo de fase normal o tipo de fase inversa, etc.), destilación, sublimación, precipitación, cristalización, separación centrífuga y similares.

Los compuestos espiro de la presente invención, tautómeros y estereoisómeros de los mismos, y una mezcla de estos en cualquier proporción, tienen una excelente acción inhibidora de la tanquirasa. Por esta razón, en el tratamiento de

enfermedades causadas por tanquirasa y/o reacciones moleculares intracelulares en las que participa la tanquirasa, uno apropiado de los compuestos especificados anteriormente y otros pueden administrarse solo o en combinación con al menos un tipo de métodos terapéuticos convencionales conocidos públicamente que incluyen cirugía convencional, radioterapia y terapia con medicamentos contra el cáncer, las enfermedades incluyen: diversos tumores sólidos y tumores sanguíneos (por ejemplo, fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de epitelio transicional de vejiga, leucemia, etc.); infecciones tales como infecciones por el virus del herpes simple y el virus de Epstein-Barr; fibrosis, tal como fibrosis pulmonar; enfermedades neurodegenerativas, tales como querubismo, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades inflamatorias en diversas formas, tales como lesiones de la piel y del cartílago; enfermedades metabólicas, tales como la obesidad; etc.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene el compuesto espiro de la presente invención como el principio activo. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se puede usar como inhibidores de la proliferación de células tumorales, agentes profilácticos o terapéuticos para tumores malignos (fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal y cáncer de epitelio transicional de vejiga y leucemia), agentes profilácticos o terapéuticos para las infecciones por el virus del herpes simple o las infecciones por el virus de Epstein-Barr, agentes profilácticos o terapéuticos para la fibrosis pulmonar, agentes profilácticos o terapéuticos para la esclerosis múltiple y agentes profilácticos o terapéuticos para la esclerosis lateral amiotrófica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además un agente terapéutico distinto del compuesto espiro de la presente invención. Ejemplos del agente terapéutico incluyen: agentes anticancerígenos (inhibidores de la proliferación celular, agentes antineoplásicos, agentes que dañan el ADN y combinaciones de los mismos), más específicamente, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos e inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores de la función del factor de crecimiento tales como inhibidores mitóticos y anticuerpos EGFR; inhibidores vasodilatadores, tales como anticuerpos VEGFR; inhibidores de la metástasis de células cancerosas, tales como inhibidores de metaloproteasas; terapias antisentido, tales como Ras antisentido; agentes inmunoterapéuticos con anticuerpos anti-PD-1, células T y similares; etc. Estos agentes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a través de cualquier vía entre las vías de administración oral y parenteral, como la administración por inhalación, administración nasal, administración oftálmica, administración subcutánea, administración intravenosa, administración intramuscular, administración rectal, administración transdérmica, y se puede administrar a humanos y animales que no sean humanos. Por consiguiente, la composición farmacéutica de la presente invención se puede producir en cualquier forma de dosificación adecuada para la vía de administración.

Ejemplos específicos de las formas de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención incluyen: preparaciones orales, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, gránulos finos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones y jarabes; agentes líquidos externos, tales como inhalantes, soluciones nasales y soluciones oftálmicas; inyecciones, tales como inyecciones intravenosas e inyecciones intramusculares; y preparaciones parenterales tales como agentes de administración rectal, supositorios, lociones, pulverizaciones, ungüentos, cremas y parches.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además aditivos utilizados habitualmente en el campo de la farmacia dependiendo de la forma de dosificación, los aditivos, incluidos los excipientes, agentes formadores de volumen, hidratantes, tensioactivos, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, dispersantes, agentes tamponantes, conservantes, agentes solubilizantes, agentes antisépticos, agentes saborizantes, agentes analgésicos, estabilizantes, agentes lubricantes, agentes colorantes y similares, y se pueden producir de acuerdo con un método habitual usando los aditivos anteriores. Ejemplos de aditivos incluyen lactosa, fructosa, glucosa, almidón, gelatina, carbonato de magnesio, silicato de magnesio sintético, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o una sal de la misma, goma arábiga, aceite de oliva, propilenglicol, polietilenglicol, jarabe, gelatina de petróleo, glicerina, etanol, ácido cítrico, cloruro sódico, sulfito sódico, fosfato sódico, etc.

En la composición farmacéutica de la presente invención, un contenido del compuesto espiro de la presente invención (el contenido total de una mezcla en el caso de que el compuesto espiro sea la mezcla de sustancias tales como el compuesto representado por la fórmula general (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sus tautómeros y estereoisómeros, etc.) no se puede determinar incondicionalmente, porque el contenido debe ajustarse según sea apropiado dependiendo de la forma de dosificación, pero generalmente es del 0,01 al 70 % en masa y preferentemente del 0,05 al 50 % en masa en términos de una forma libre con respecto a la masa total de la composición farmacéutica. Una dosis del compuesto espiro de la presente invención no se puede determinar incondicionalmente porque la dosis debe ajustarse según sea apropiado dependiendo de un caso individual teniendo en cuenta un uso, edad, peso corporal y el sexo de un paciente, una diferencia de enfermedad, un grado de síntoma y similares, pero una dosis habitual para ajustar es de 0,1 a 2000 mg y preferentemente de 1 a 1000 mg por día, y esta dosis se administra una vez o en varias porciones al día.

[Ejemplos]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con más detalle mediante el uso de los Ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no debe limitarse a los ejemplos siguientes y, por supuesto, la presente invención puede aplicarse, modificarse y alterarse de diversas formas sin apartarse del alcance de la presente invención. Además, aunque los métodos de producción de los productos intermedios, las materias primas y similares utilizados en los ejemplos se describen como ejemplos de referencia, también son solo ejemplos ilustrativos para explicar formas específicas de llevar a cabo la presente invención, y los ejemplos ilustrativos no limitan el alcance de la presente invención. Por supuesto, los métodos de producción se pueden aplicar, modificar y alterar de diversas maneras sin apartarse del alcance de la presente invención.

Las abreviaturas usadas a continuación en los Ejemplos y en los Ejemplos de referencia se usan para indicar los siguientes significados.

M: mol/l

RMN ^1H : Espectro de resonancia magnética nuclear de protones (270 MHz o 400 MHz)

EM (IEN): Espectro de masas (método de ionización por electronebulización)

DMSO: Dimetilsulfóxido

Bzl: Bencilo

MPM: 4-metoxifenilmetilo, 4-metoxibencilo

TBS: *Terc*-butildimetilsililo

Cbz: Benciloxicarbonilo

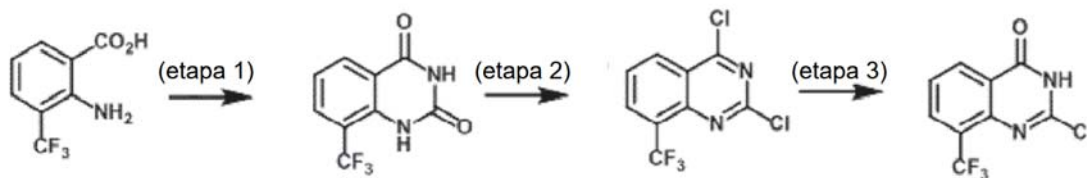
Boc: *Terc*-butiloxicarbonilo

Ts: Paratoluenosulfonilo

(Ejemplo de referencia 1)

2-cloro-8-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona

[Producto quím. 16]



<Etapa 1>

Primero, se llevó a cabo una reacción de ácido 2-amino-3-(trifluorometil)benzoico (5,0 g) y urea (15 g) a 200 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción obtenida se enfrió a 100 °C, después se le añadió agua (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (150 ml) y las materias sin disolver se retiraron por filtración. La solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico 5 M en enfriamiento con hielo, el precipitado generado se recogió por filtración, y la torta de filtro se lavó con agua y metanol en secuencia y después se secó a presión reducida para obtener 8-(trifluorometil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2,9 g).

<Etapa 2>

La 8-(trifluorometil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona (690 mg) se suspendió en oxícloruro de fósforo (3,4 ml), seguido de la adición de N,N-dimetilanilina (1,0 ml) para permitir que proceda una reacción a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se condensó a presión reducida, y el residuo se diluyó con cloruro de metileno en enfriamiento con hielo y se lavó con agua. Posteriormente, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 15/1 a 5/1) para obtener 2,4-dicloro-8-(trifluorometil)quinazolina (407 mg).

<Etapa 3>

La 2,4-dicloro-8-(trifluorometil)quinazolina (407 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (11,4 ml), se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió por hielo, se le añadió ácido clorhídrico 1 M (3,1 ml) y la mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se precipitó en cloruro de

metileno y n-hexano para obtener el compuesto del título (237 mg). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,68 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 13,62 (s a, 1H).

(Ejemplo de referencia 2)

5

4-oxotetrahidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo

[Producto quím. 17]



- 10 Se disolvió 3,3'-tiodipropionato de dimetilo (2,15 g) en tetrahydrofurano, se le añadió hidruro sódico (0,509 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para obtener el compuesto del título. EM (IEN) m/z: 175 [M+H] $^+$.

15

(Ejemplo de referencia 3)

2-cloro-5, 6,7,8-tetrahidroquinazolin-4 (3H)-ona

20

[Producto quím. 18]



<Etapa 1>

- 25 Primero, se añadieron urea (1,2 g) y etóxido sódico (aproximadamente, solución 2,88 M de etanol) (10,4 ml) a una solución de 2-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (1,7 g) en etanol (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 5 M y el precipitado generado se recogió por filtración y se secó para obtener 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (0,67 g).

30

<Etapa 2>

- Se añadió oxiclорuro de fósforo (4 ml) a la 5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (0,60 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y el precipitado generado se recogió por filtración y se secó para obtener 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,56 g).

35

<Etapa 3>

- La 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (0,31 g) se suspendió en agua (5,4 ml), se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (3,6 ml) y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 1 hora. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se precipitó en n-hexano para obtener el compuesto del título (0,19 g).

40

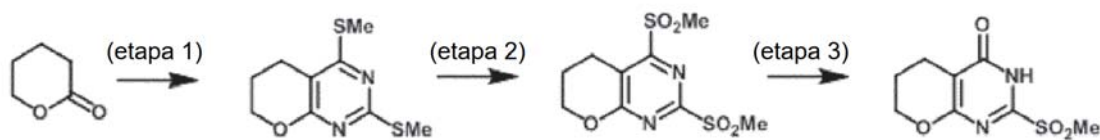
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,62-1,76 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 13,07 (s a, 1H).

45

(Ejemplo de referencia 4)

2-(metilsulfonyl)-3,5,6,7-tetrahidro-4H-pirano[2,3-d]pirimidin-4-ona

[Producto quím. 19]



<Etapa 1>

Primero, se disolvió δ -valerolactona (503,0 mg) en cloroformo, después, se le añadieron tiocianato de metilo (1,36 ml) y trifluorometanosulfónico anhídrido (1,65 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 20/80) para obtener 2,4-bis(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina (242,7 mg).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,00-2,07 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 5H), 2,57 (s, 3H), 4,30-4,34 (m, 2H).

<Etapa 2>

La 2,4-bis(metiltio)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina (242,7 mg) se disolvió en cloroformo, se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,5721 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 65/35) para obtener 2,4-bis(metilsulfonyl)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina (158,3 mg).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,13-2,20 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 5H), 3,44 (s, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H).

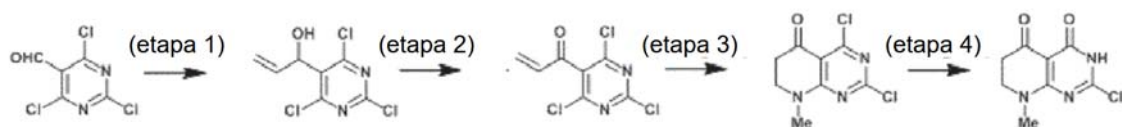
<Etapa 3>

La 2,4-bis(metilsulfonyl)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina (158,3 mg) se disolvió en acetonitrilo, se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (124,7 mg).
EM (IEN) m/z: 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo de referencia 5)

2-cloro-8-metil-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4,5(3H, 6H)-diona

[Producto quím. 20]



<Etapa 1>

Primero, Se disolvió 2,4,6-tricloro-5-pirimidinacetaldehído (867,5 mg) en tetrahidrofurano, seguido de enfriamiento con hielo, después se le añadió bromuro de vinil magnesio (aproximadamente, solución 1 mol/l de tetrahidrofurano) (4,3 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 20/80) para obtener 1-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)prop-2-eno-1-ol (753,3 mg).
EM (IEN) m/z: 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 2>

El 1-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)prop-2-eno-1-ol (753,3 mg) se disolvió en cloroformo, se le añadió un reactivo Dess-Martin (1,7344 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 20/80) para obtener 1-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)prop-2-eno-1-ona (422,0 mg). EM (IEN) m/z: 237 [M+H]⁺.

<Etapa 3>

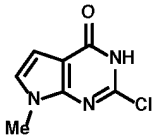
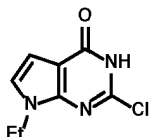
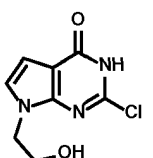
La 1-(2,4,6-tricloropirimidin-5-il)prop-2-eno-1-ona (398,3 mg) se disolvió en cloroformo, se le añadieron clorhidrato de metilamina (124,6 mg) y trietilamina (0,514 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 20/80) para obtener 2,4-dicloro-8-metil-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6 H)-ona (192,4 mg). EM (IEN) m/z: 232 [M+H]⁺.

<Etapa 4>

La 2,4-dicloro-8-metil-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-5(6 H)-ona (23,1 mg) se disolvió en acetonitrilo, se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (19,8 mg). EM (IEN) m/z: 214 [M+H]⁺.

Los compuestos del Ejemplo de referencia 6 al Ejemplo de referencia 21 presentados a continuación en las Tablas 1 y 2 se obtuvieron usando los métodos usados en los Ejemplos de referencia 1 a 5 descritos anteriormente y sus métodos aplicados así como los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados.

[Tabla 1]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
6	2-cloro-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona		3,77 (s, 3 H), 6,71 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 12,83 (s a, 1 H).	CDCl ₃	
7	2-cloro-7-etil-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona				198 [M+H] ⁺
8	2-cloro-7-(2-hidroxi etil)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ona				214 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
9	2-cloro-6-((4-metoxibencil)oxi)-9-metil-9H-purina				305 [M+H] ⁺
10	2-cloro-6-((4-metoxibencil)oxi)-7-metil-7H-purina				305 [M+H] ⁺
11	2-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona		7,45-7,60 (m, 2 H), 8,05-8,10 (m, 1 H), 10,20 (s a, 1 H).	CDCl ₃	197 [M+H] ⁺
12	2-cloro-8-metilquinazolin-4(3H)-ona		2,48 (s, 3 H), 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,69-7,72 (m, 1 H), 7,92-7,95 (m, 1 H), 13,23 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	
13	2-cloro-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona		4,84 (s, 2 H), 5,28 (s a, 1 H), 7,52-7,57 (m, 1 H), 7,89-7,93 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 13,27 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	
14	(2-cloro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il) macetato de etilo		2,16 (s, 3 H), 5,56 (s, 2 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,84-7,87 (m, 1 H), 8,25-8,28 (m, 1 H), 11,07 (s a, 1 H).	CDCl ₃	

[Tabla 2]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
15	2-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona		7,55-7,60 (m, 1 H), 8,45-8,52 (m, 1 H), 8,93-8,97 (m, 1 H), 13,55 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	197 [M+H] ⁺
16	2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona		1,65-1,80 (m, 2 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 3,17-3,25 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 11,80 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	

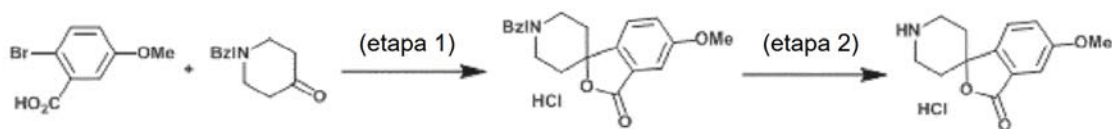
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
17	2-cloro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona		1,85-1,93 (m, 2 H), 2,55-2,60 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,30-3,38 (m, 2 H).	CDCl ₃	
18	2-cloro-8-(metil-d ₃)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona		1,85-1,92 (m, 2 H), 2,55-2,61 (m, 2 H), 3,30-3,35 (m, 2 H), 13,23 (s a, 1 H).	CDCl ₃	
19	2-cloro-8-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona		1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,83-1,90 (m, 2 H), 2,54-2,60 (m, 2 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,60 (c, J = 7,1 Hz, 2 H).	CDCl ₃	
20	2-(2-cloro-4-oxo-3,5,6,7-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-8(4H)-il)acetato de metilo		1,90-1,97 (m, 2 H), 2,58-2,62 (m, 2 H), 3,37-3,42 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,33 (s, 2 H), 13,23 (s a, 1 H).	CDCl ₃	
21	7-(terc-butiloxicarbonil)-2-cloro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina		1,47 (s, 9 H), 2,61-2,66 (m, 2 H), 3,61-3,66 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 6,89-6,93 (m, 2 H), 7,36-9,40 (m, 2 H).	CDCl ₃	

(Ejemplo de referencia 23)

5 clorhidrato de 1'-bencil-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 21]



<Etapa 1>

10

15

20

Primero, se enfrió una solución de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (231 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,7 M de hexano) (0,8 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después, se le añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (189 mg) en tetrahidrofurano y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguida de concentración a presión reducida. Se añadieron metanol (3 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas, después se concentró a presión reducida y se alcalinizó con una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 33/67), y se precipitó en una solución 1 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y n-hexano para obtener clorhidrato de 1'-bencil-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (250 mg).

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 2,00-2,07 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,62 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 6H).
EM (IEN) m/z : 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 <Etapa 2>

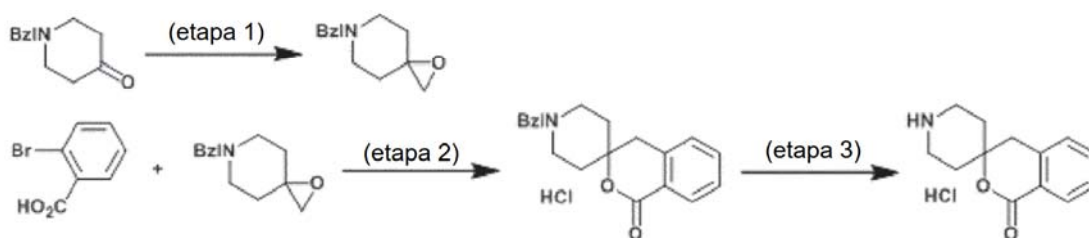
El clorhidrato de 1'-bencil-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (311 mg) se disolvió en metanol (13,6 ml) y una solución 4 M de hidrogenoacetato de cloruro de etilo, después se le añadió hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (64 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se pasó a través de un filtro de membrana para retirar el catalizador, y después el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se precipitó en metanol, acetato de etilo y n-hexano para obtener clorhidrato de 5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-ona (209 mg). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 2,02 (d, $J = 14,7$ Hz, 2H), 2,44 (td, $J = 14,4, 5,0$ Hz, 2H), 3,44 (td, $J = 13,4, 3,2$ Hz, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 7,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H).

15

(Ejemplo de referencia 24)

clorhidrato de espiro[isocroman-3,4'-piperidina]-1-ona

[Producto quím. 22]



20

<Etapa 1>

Primero, se disolvió yoduro de trimetilsulfoxonio (3,3 g) en dimetilsulfóxido (12 ml). A temperatura ambiente, se le añadió hidruro sódico (0,6 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (1,9 g) en dimetilsulfóxido se le añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50 a 67/33) para obtener 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (1,6 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,51-1,62 (m, 2H), 1,84(ddd, $J = 13,2, 8,4, 4,6$ Hz, 2H), 2,56-2,66 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H).

<Etapa 2>

Una solución de ácido 2-bromobenzoico (303 mg) en tetrahidrofurano (9 ml) se enfrió a -78°C , se le añadió gota a gota n-butilitio (solución 2,65 M de hexano) (1,14 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se le añadieron gota a gota una solución del 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (102 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y un complejo de trifluoruro de boro éter dietílico (0,38 ml) en secuencia. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadieron metanol (2,6 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,9 ml) al residuo, la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora, después se concentró a presión reducida y se alcalinizó con una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) y se precipitó en metanol, una solución de cloruro de hidrógeno 1 M/acetato de etilo y n-hexano para obtener clorhidrato de 1'-bencilespiro[isocroman-3,4'-piperidina]-1-ona (125 mg).

<Etapa 3>

El compuesto del título (88 mg) se obtuvo a partir del clorhidrato de 1'-bencilespiro[isocroman-3,4'-piperidina]-1-ona (125 mg) de la misma manera como en la <etapa 2> del Ejemplo de referencia 23.

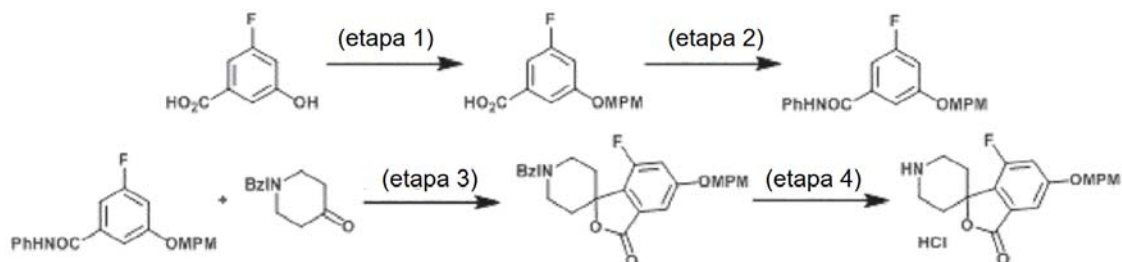
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,94-2,04 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,33-3,39 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 7,66 (td, $J = 7,5, 1,4\text{ Hz}$, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,8, 0,9\text{ Hz}$, 1H).

(Ejemplo de referencia 25)

5

clorhidrato de 7-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1, 4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 23]



10 <Etapa 1>

Primero, se añadieron carbonato potásico (2,07 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,43 ml) a una solución de ácido 3-fluoro-5-hidroxibenzoico (781 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, se añadieron ácido clorhídrico 5 M y una solución acuosa al 10 % de dihidrogenofosfato potásico a la solución de reacción en secuencia para ajustar el pH de 3 a 4, y la mayoría del tetrahidrofurano se retiró por evaporación a través de concentración a presión reducida. Después, la mezcla resultante se dejó reposar a 0 °C y el precipitado se recogió por filtración para obtener ácido 3-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (1330 mg).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,76 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,18 (dt, $J = 10,7, 2,4\text{ Hz}$, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,35 (dd, $J = 2,1, 1,3\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 13,30 (s a, 1H).

25

<Etapa 2>

Se añadieron anilina (0,21 ml), 1-hidroxibenzotriazol (311 mg), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (441 mg) y trietilamina (0,36 ml) a una solución de ácido 3-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (553 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se precipitó en metanol y agua para obtener 3-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-N-fenilbenzamida (685 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,84 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 7,70 (s a, 1H), 6,86 (dt, $J = 10,2, 2,2\text{ Hz}$, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,62 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 2H).

40 <Etapa 3>

Una solución de 3-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-N-fenilbenzamida (211 mg) en tetrahidrofurano (4,8 ml) se enfrió a -78 °C, se le añadió gota a gota sec-butillitio (solución 1,00 M de hexano) (1,24 ml) y la mezcla se agitó a -55 °C durante 1 hora. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (114 mg) en tetrahidrofurano (1,2 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 20/80 a 50/50), y se precipitó en el acetato de etilo y n-hexano para obtener 1'-bencil-7-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (93 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,67 (d, $J = 12,1\text{ Hz}$, 2H), 2,42-2,57 (m, 4H), 2,91 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,92-6,97 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 2,1\text{Hz}$, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 6H).

50

<Etapa 4>

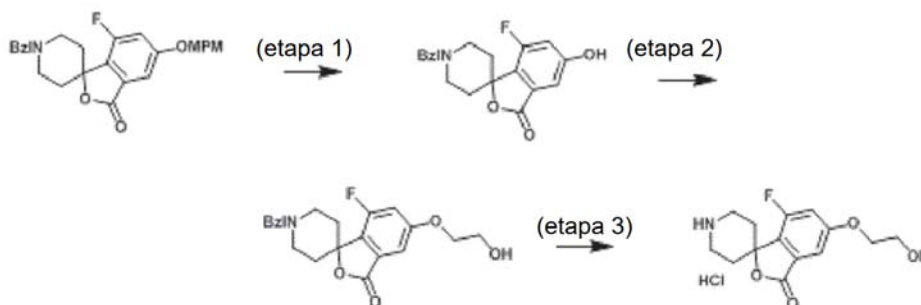
Después, se añadió cloroformiato de α -cloroetilo (0,014 ml) a una solución de 1'-bencil-7-fluoro-5[(4-metoxibencil)oxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (45 mg) en 1,2-dicloroetano (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 30 minutos. Después del disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se le añadió metanol (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (37 mg).

RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ : 2,06 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,59 (td, J = 14,3, 4,3 Hz, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

(Ejemplo de referencia 26)

clorhidrato de 7-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 24]



<Etapa 1>

Primero, se añadió ácido trifluoroacético (1,8 ml) a una solución de 1'-bencil-7-fluoro-5[(4-metoxibencil)oxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (118 mg) en diclorometano (4,4 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera saturada en secuencia, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se precipitó en acetato de etilo y n-hexano para obtener 1'-bencil-7-fluoro-5-hidroxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (97,4 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,68 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,41-2,60 (m, 4H), 2,93 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,84 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H).

<Etapa 2>

La 1'-bencil-7-fluoro-5-hidroxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (200 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml), se le añadieron carbonato potásico (253 mg) y 2-bromoetanol (0,09 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75/25 a 100/0) para obtener 1'-bencil-7-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (177 mg). RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-1,75 (m, 2H), 1,89-2,09 (m, 1H), 2,39-2,58 (m, 4H), 2,90 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,96-4,05 (m, 2H), 4,08-4,18 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H). EM (IEN) m/z: 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

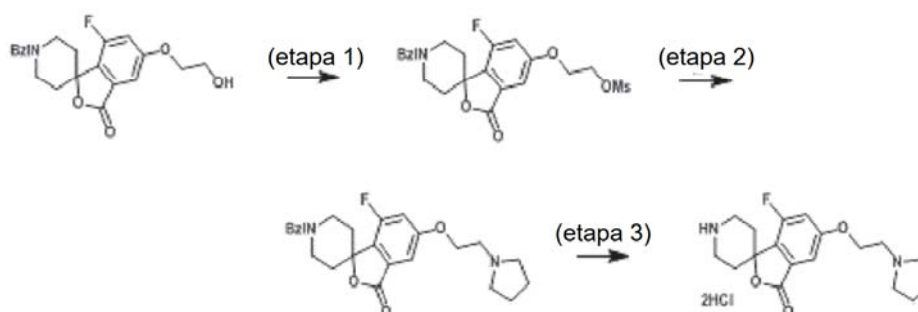
<Etapa 3>

El compuesto del título (125 mg) se obtuvo a partir de la 1'-bencil-7-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (159 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,97 (2H, d a, J = 14,2 Hz), 2,43-2,48 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 3,13 (2H, t a, J = 13,2 Hz), 3,38-3,47 (2H, m), 3,68-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,96 (1H, t a, J = 5,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 9,16 (2H, s a). EM (IEN) m/z: 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo de referencia 27)

diclorhidrato de 7-fluoro-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 25]



5

<Etapa 1>

Primero, se disolvió 1'-bencil-7-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (300 mg) en diclorometano (6 ml), se le añadió trietilamina (0,169 ml) y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo. A continuación, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,075 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas en enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio. Posteriormente, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50 a 80/20) para obtener metanosulfonato de 2-[(1'-bencil-7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il)oxi]etilo (325 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,58-1,71 (m, 2H), 2,39-2,58 (m, 4H), 2,84-2,97 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,27-4,33 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 10,1, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H). EM (IEN) m/z: 450 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

Después, el metanosulfonato de 2-[(1'-bencil-7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il)oxi]etilo (50 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,0 ml), se le añadió pirrolidina (0,0465 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio. Después, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 90/10) para obtener 1'-bencil-7-fluoro-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (39,7 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,71 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 4H), 2,33-2,55 (m, 4H), 2,55-2,67 (m, 4H), 2,83-2,98 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 5H). EM (IEN) m/z: 425 [M+H]⁺.

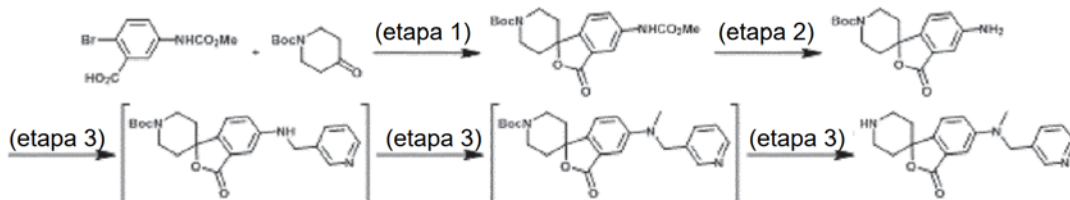
<Etapa 3>

El compuesto del título (34,2 mg) se obtuvo a partir de la 1'-bencil-7-fluoro-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (39,7 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23. EM (IEN) m/z: 335 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 28)

5-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 26]



<Etapa 1>

- 5 Primero, 1'-*tert*-butiloxicarbonil-5-[(metoxicarbonil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (350 mg) se obtuvo a partir del ácido 2-bromo-5-[(metoxicarbonil)amino]benzoico (412 mg) y 1-*tert*-butiloxicarbonilpiperidin-4-ona (313 mg) de la misma manera como en la <Etapa 1> del Ejemplo de referencia 23.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (s, 9H), 1,68 (d, J = 12,6Hz, 2H), 2,05 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 3,17-3,34 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,19 (m a, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 11,0Hz, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H).

<Etapa 2>

Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2,6 ml) a una solución de la 1'-*tert*-butiloxicarbonil-5-[(metoxicarbonil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (241 mg) en 1,4-dioxano (7,8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de extracción con acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 1'-*tert*-butiloxicarbonil-5-amino-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (206 mg).

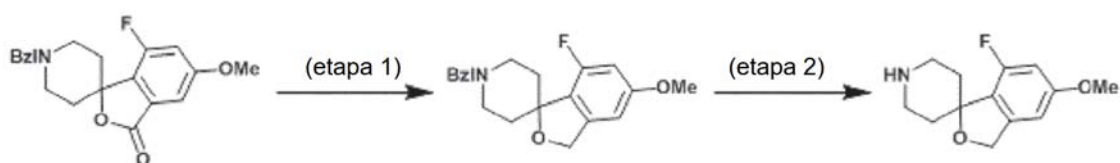
<Etapa 3>

Se añadieron ácido acético (0,1 ml), nicotina aldehído (6,6 mg) y 2-picolina borano (10 mg) a una solución de la 1'-*tert*-butiloxicarbonil-5-amino-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (23 mg) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron formalina al 36 % (0,03 ml) y 2-picolina borano (9 mg) a esta mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución al 10 % de carbonato sódico a la mezcla de reacción. Después de la agitación, la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50 a acetato de etilo/metanol = 95/5) para obtener un intermedio. El intermedio se disolvió en cloruro de metileno (0,6 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 5 M (1 ml) al residuo, seguido de agitación a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en metanol se pasó a través de una pequeña cantidad de gel de sílice básico para obtener el compuesto del título (16 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,69 (d, J = 12,2Hz, 2H), 2,10(ddd, J = 13,9, 11,4,5,9 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,52 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1 H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H).

(Ejemplo de referencia 29) 7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]

[Producto quím. 27]



<Etapa 1>

Primero, se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 0,92 M de tetrahidrofurano) (0,56 ml) a una solución de 1'-bencil-7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (38 mg) en tetrahidrofurano (0,44 ml) en enfriamiento con hielo, y después, la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se le añadió ácido clorhídrico 5 M (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, se añadió carbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 25/75) para obtener 1'-bencil-7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (31 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,68-1,75 (m, 2H), 2,26 (td, J = 13,0, 4,2 Hz, 2H), 2,35-2,43 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,46-6,52 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H).

<Etapa 2>

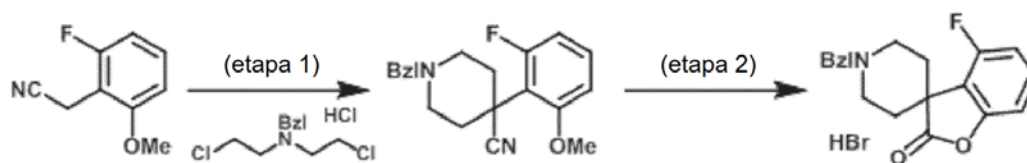
El compuesto del título (18 mg) se obtuvo a partir de la 1'-bencil-7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (31 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 2H), 2,10 (td, J = 12,4, 6,0 Hz, 2H), 2,98-3,09 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H).

(Ejemplo de referencia 30)

bromhidrato de 1'-bencil-4-fluoro-2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidina]-2-ona

[Producto quím. 28]



<Etapa 1>

Primero, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1,0 M de tetrahidrofurano) (1,6 ml) a una solución de 2-(2-fluoro-6-metoxifenil)acetonitrilo (86 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de N-bencil-bis(2-cloroetil)amina (140 mg) a la solución resultante, seguido de reflujo durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter dietílico/n-hexano = 50/50) para obtener 1-bencil-4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piperidin-4-carbonitrilo (132 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,28-2,37 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,67 (ddd, J = 12,9, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 4H).

<Etapa 2>

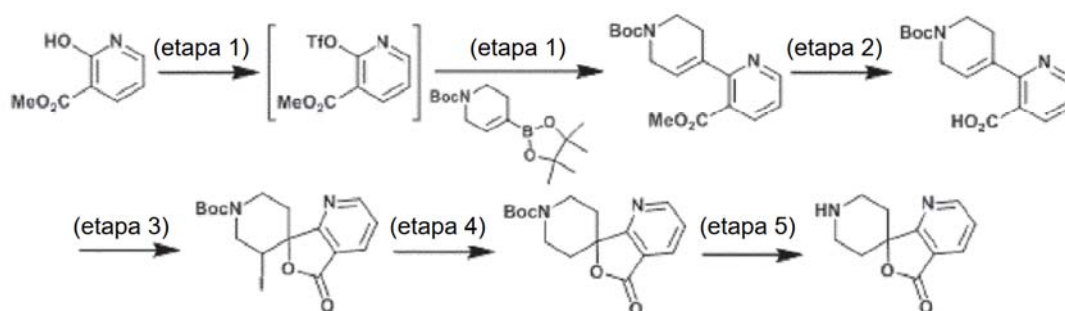
Después, se añadió ácido bromhídrico al 47 % (2,1 ml) a una solución de 1-bencil-4-(2-fluoro-6-metoxifenil)piperidin-4-carbonitrilo (131 mg) en ácido acético (2,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se precipitó en metanol y éter dietílico para obtener el compuesto del título 160 mg.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ: 2,31 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 3,54 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 2H), 7,42 (td, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 5H).

(Ejemplo de referencia 31)

5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4-piperidina]-5-ona

[Producto quím. 29]



<Etapa 1>

- 5 Primero, se añadió metanosulfónico anhídrido (0,321 ml) a una solución de cloruro de metileno (2 ml) de 2-hidroxinicotinato de metilo (200 mg) y 2,6-lutidina (0,228 mg) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Después, se añadieron dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (un aducto de diclorometano) (53,3 mg), carbonato sódico (415,3 mg), 1-*tert*-butiloxicarbonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (484,6 mg), N,N-dimetilformamida (3,5 ml) y agua (1,2 ml) al residuo obtenido en secuencia y la mezcla resultante se agitó con irradiación con microondas a 100 °C durante 10 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, la mezcla se filtró a través de celite y después, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano) para obtener 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridina]-3-carboxilato de metilo (313 mg).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (s, 9H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,07 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 5,78 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H).
- 15 EM (IEN) m/z: 319 [M+H]⁺.
- 20

<Etapa 2>

- Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,275 ml) a una solución del 1'-(*tert*-butiloxi-carbonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridina]-3-carboxilato de metilo (73 mg) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (4 ml) al residuo obtenido, y después, el pH de la mezcla obtenida se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 1 M. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una solución al 20 % de salmuera en secuencia. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el residuo se concentró a presión reducida para obtener ácido 1'-(*tert*-butoxicarbonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridina]-3-carboxílico (63,8 mg).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (s, 9H), 2,50-2,65 (m, 2H), 3,67 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,05-4,08 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,74 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H).
- 30 EM (IEN) m/z: 305 [M+H]⁺.

<Etapa 3>

- 35 Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2,1 ml) y una solución de yodo (50,3 mg) y yoduro potásico (126,6 mg) en agua (0,73 ml) en secuencia a una solución del ácido 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridina]-3-carboxílico (63,8 mg) en acetonitrilo (0,42 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron a la misma acetato de etilo y una solución acuosa al 15 % de tiosulfato sódico (0,73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y una solución al 20 % de salmuera en secuencia. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-3'-yodo-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina] (57,1 mg).
- 40 EM (IEN) m/z: 431 [M+H]⁺.
- 45

<Etapa 4>

- Después, se añadió α,α'-azoisobutironitrilo (2 mg) a una solución de la 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-3'-yodo-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina] (57,1 mg) en tolueno (0,51 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos. Posteriormente, se le añadió hidruro de tri-n-butilestano (0,104 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener
- 50

1'-*tert*-butiloxycarbonil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina] (38,9 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 3,24-3,43 (m, 2H), 4,05-4,36 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 305 [M+H]⁺.

<Etapa 5>

Después de una solución de la 1'-*tert*-butiloxycarbonil-5-oxo-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina] (38,9 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se enfrió a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) para obtener el compuesto del título (18,8 mg).

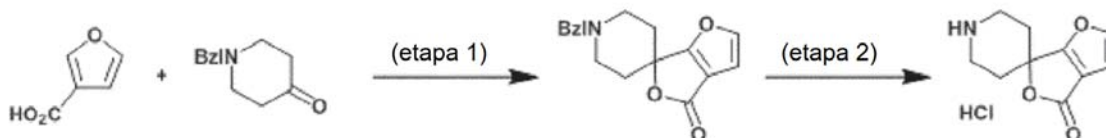
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,59-1,78 (m, 4H), 2,26(ddd, J = 13,9, 11,1,5,8 Hz, 2H), 3,10-3,25 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 205 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 32)

clorhidrato de 4H-espiro[furo[3,4-b]furan-6,4'-piperidina]-4-ona

[Producto quím. 30]



<Etapa 1>

Primero, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución 2,65 M de hexano) (0,79 ml) a una solución de diisopropil etilamina (0,31 ml) en tetrahidrofurano (3 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se enfrió a -78 °C, y se le añadió gota a gota una solución de ácido furan-3-carboxílico (11,2 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Después de la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se le añadió gota a gota una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (190 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió piridina (5 ml) al residuo y después, se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 50/50) para obtener 1'-bencil-4H-espiro[furo[3,4-b]furan-6,4'-piperidina]-4-ona (292 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-1,99 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 6,60 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 284 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

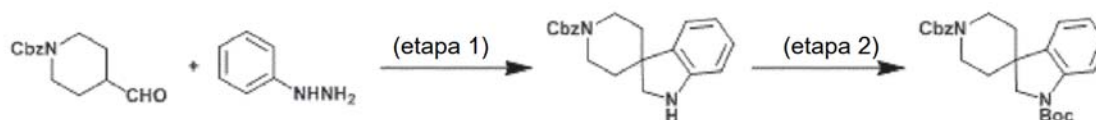
El compuesto del título (45 mg) se obtuvo a partir de la 1'-bencil-4H-espiro[furo[3,4-b]furan-6,4'-piperidina]-4-ona (128 mg) de la misma manera como en la <Etapa 4> del Ejemplo de referencia 25.

RMN ¹H (400MHz,DMSO-d₆) δ: 2,06-2,12 (m, 1H), 2,31-3,39 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0Hz, 1H), 9,07 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 194 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 33)

1'-benciloxycarbonil-1-*tert*-butiloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]

[Producto quím. 31]



<Etapa 1>

- 5 Primero, se disolvió 1-benciloxicarbonil-4-formilpiperidina (514,5 mg) en cloroformo (10 ml), se le añadieron fenilhidrazina (0,245 ml) y ácido trifluoroacético (0,478 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 14 horas. Después de eso, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (881,9 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener 1'-benciloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (487,0 mg). EM (IEN) m/z: 323 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

- 15 La 1'-benciloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (487,0 mg) se disolvió en cloroformo (15 ml), se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,416 ml) y dimetilaminopiridina (221,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 25/75) para obtener el compuesto del título (587,3 mg).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58 (s, 9H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 4,16-4,29 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1 H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,30-7,96 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 423 [M+H]⁺.
- 25 (Ejemplo de referencia 34) 2-(1'-benciloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il)etan-1-ol

[Producto quím. 32]



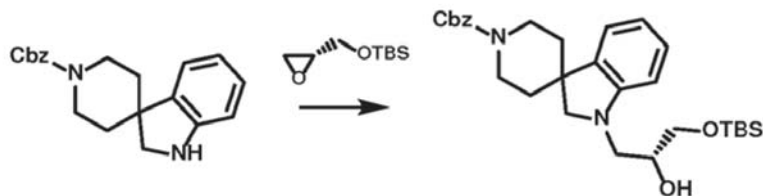
- 30 Primero, la 1'-benciloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (74,2 mg) se disolvió en cloroformo, se le añadieron un dímero de glicol aldehído (41,5 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (146,3 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener el compuesto del título (80,3 mg).
- 35 EM (IEN) m/z: 367 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 35)

(R)-1'-benciloxicarbonil-1-{3-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxipropil}espiro[indolin-3,4'-piperidina]

40

[Producto quím. 33]



Primero, la 1'-benciloxicarbonil-1-espiro[indolin-3,4'-piperidina] (90,9 mg) se disolvió en etanol (1 ml), se le añadieron (R)-*tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (261,4 mg) y carbonato potásico (126,7 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas 40 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 40/60) para obtener 115,4 mg del compuesto del título (una mezcla de isómeros a aproximadamente 3:2).

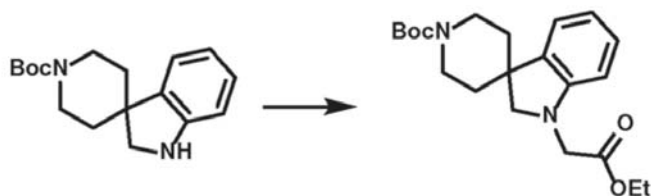
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 0,09 (s, 3H), 0,10 & 0,12 (3:2) (s, 3H), 0,919 & 0,924 (2:3) (s, 9H), 1,63-1,93 (m, 4H), 2,48 (d a, J = 4,6 Hz, 1 H), 2,90-3,09 (m, 2H), 3,18 & 3,20 (2:3) (s, 2H), 3,30-3,47 (m, 2H), 3,59-3,75 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 4,07-4,22 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,49-6,56 (m, 1H), 6,66-6,76 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,10 (td, J = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H).

EM (IEN) m/z: 511 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 36)

1'-*tert*-butiloxicarbonil-1-(2-etoxi-2-oxoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]

[Producto quím. 34]



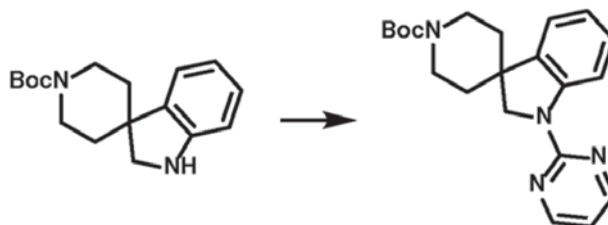
Primero, se disolvió 1'-*tert*-butil-espiro[indolin-3,4'-piperidina] (57,6 mg) en tetrahidrofurano (1 ml), después se le añadieron bromoacetato de etilo (0,023 ml) y trietilamina (0,056 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 30/70) para obtener el compuesto del título (33,5 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,68-1,88 (m, 4H), 2,90 (t a, J = 10,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,07 (d a, J = 11,5 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,1Hz, 2H), 6,37-6,44 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 375 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 37)

1'-*tert*-butiloxicarbonil-1-(pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]

[Producto quím. 35]

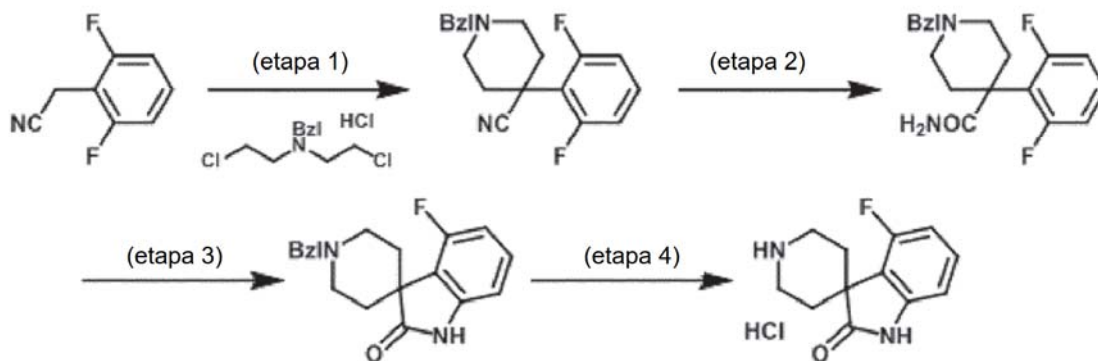


Primero, se disolvió 1'-*tert*-butoxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (252,2 mg) en 1,4-dioxano (2 ml), después se le añadieron 2-cloropirimidina (110,6 mg) y N,N-diisopropil etilamina (0,20 ml) y la mezcla se agitó con irradiación con microondas de 140 a 150 °C durante 56 horas. Se añadieron agua y salmuera saturada a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 5 %, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 30/70) para obtener el compuesto del título (148,9 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,88 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 2,99 (t a, J = 12,7 Hz, 2H), 4,10-4,23 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,73 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 1H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 311[M-(*tert*-Bu)+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 38) 4-fluoroespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona

[Producto quím. 36]



<Etapa 1>

Después de disolverse 2-(2,6-difluorofenil)acetonitrilo (3,79 g) en tetrahidrofurano (90 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió gota a gota, bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1,0 M de tetrahidrofurano) (87 ml). Después de agitar durante 20 minutos, se le añadió clorhidrato de N-bencilbis(2-cloroetil)amina (5,96 g), y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 30/70) para obtener 1-bencil-4-(2,6-difluorofenil)piperidin-4-carbonitrilo (2,90 g). RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 2,26-2,44 (m, 4H), 2,56 (td, J = 11,5, 3,5 Hz, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 313 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

Primero, el 1-bencil-4-(2,6-difluorofenil)piperidin-4-carbonitrilo (2,90 g) se disolvió en etanol (50 ml), se le añadió una solución acuosa 10 M de hidróxido sódico (8 ml) y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 10 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, después se añadió agua a la misma, y la mezcla se sometió a cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de

salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 30/70) para obtener 1-bencil-4-(2,6-difluorofenil)piperidin-4-carbamida (1,54 g).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 2,29-2,56 (m, 6H), 2,64-2,80 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 5,33 (s a, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,19-7,37 (m, 8H).

EM (IEN) m/z: 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 3>

La 1-bencil-4-(2,6-difluorofenil)piperidin-4-carbamida (337,0 mg) se disolvió en N-metilpirrolidona (6 ml), se le añadió hidruro de litio (18,2 mg) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, después se le añadieron salmuera saturada y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se sometió a cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 60/40) para obtener 1'-bencil-4-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (246,7 mg).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,79-1,90 (m, 2H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 6,59-6,76 (m, 2H), 7,12-7,23 (m, 1H), 7,2 7-7,45 (m, 5H).

EM (IEN) m/z: 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 4>

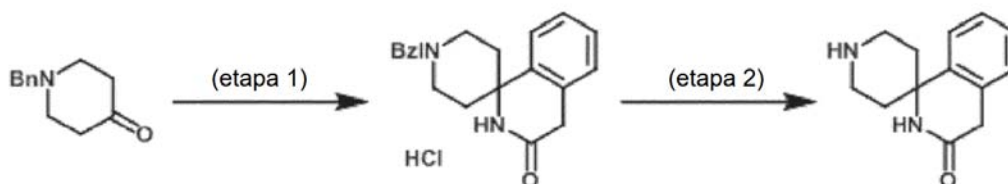
El compuesto del título (196,4 mg) se obtuvo a partir de la 1'-bencil-4-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (241,0 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23.

EM (IEN) m/z: 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo de referencia 39)

2H-espiro[isoquinolin-1,4'-piperidina]-3(4H)-ona

[Producto quím. 37]



<Etapa 1>

Primero, se añadió gota a gota ácido fosfórico al 85 % (2,55 ml) a pentóxido de fósforo (7,34 g), y el pentóxido de fósforo se disolvió mediante agitación en calentamiento a una temperatura de 180 °C. Después de enfriar a una temperatura de 50 °C, se le añadió gota a gota una solución de 2-fenilacetamida (799,5 mg) y 1-bencil-4-piperidona (1810 mg) en éter (2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 64 horas. Después de la solución de reacción se vertió en agua enfriada, seguido de filtración, la solución resultante se alcalinizó mediante la adición de gránulos de hidróxido sódico. Después de la filtración, la solución se concentró a presión reducida, y el polvo se recrystalizó con acetona y n-hexano para obtener 232,0 mg del compuesto del título. En el filtrado, el disolvente se concentró a presión reducida, después el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se le añadió gota a gota HCl 4 M/AcOEt, seguido de filtración por succión para obtener clorhidrato de 1'-bencil-2H-espiro[isoquinolin-1,4'-piperidina]-3(4H)-ona (372,7 mg).

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,74-1,81 (m, 2H), 2,17-2,36 (m, 4H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 8H).

EM (IEN) m/z: 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 2>

El compuesto del título (46,3 mg) se obtuvo a partir del clorhidrato de 1'-bencil-2H-espiro[isoquinolin-1,4'-piperidina]-3(4H)-ona (371,7 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23.

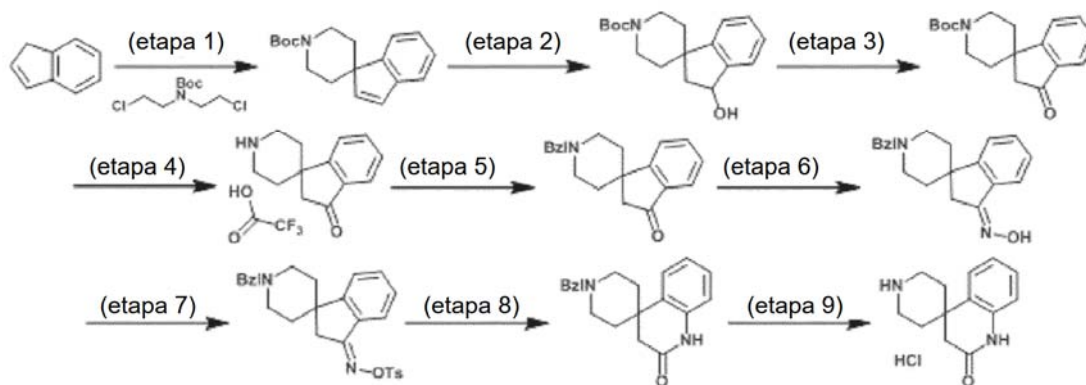
RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,72-1,84 (m, 3H), 2,12 (td, J = 12,9, 5,3 Hz, 2H), 2,94-3,14 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 1H).

EM (IEN) m/z: 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo de referencia 40)

clorhidrato de 1'-H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2'(3'H)-ona

[Producto quím. 38]



5

<Etapa 1>

Primero, se disolvió indeno (3,42 g) en tetrahidrofurano (8 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, y se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M de tetrahidrofurano) (60 ml). Después de 1 hora, se añadió gota a gota una solución de tetrahidrofurano (13 ml) de N-*terc*-butiloxycarbonilbis(2-cloroetil)amina (6,44 g) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 15/85) para obtener 1'-*terc*-butiloxycarbonilespiro[indeno-1,4'-piperidina] (3,74 g).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (d a, J = 12,9 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,90-2,11 (m, 2H), 3,12 (t a, J = 12,2 Hz, 2H), 4,05-4,31 (m, 2H), 6,76-6,89 (m, 2H), 7,14-7,39 (m, 4 H).

EM (IEN) m/z: 230[M-(*terc*-Bu)+H]⁺.

20 <Etapa 2>

El 1'-*terc*-butiloxycarbonilespiro[indeno-1,4'-piperidina] (380 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml), se le añadió 9-borabicyclo[3,3,1-nonano (solución 0,5 M de tetrahidrofurano) (5,3 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 17 horas en un tubo cerrado herméticamente. Se añadieron una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,7 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (0,272 ml) a la solución de reacción, después, la mezcla se llevó de nuevo a temperatura ambiente. Después de eso, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 50/50) para obtener 1'-*terc*-butiloxycarbonil-3-hidroxi-2,3-espiro[indeno-1,4'-piperidina] (352,4 mg). RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,34-1,85 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 13,5, 7,3 Hz, 1H), 2,95 (t a, J = 12,7 Hz, 2 H), 4,04-4,24 (m, 2H), 5,23-5,35 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 248[M-(*terc*-Bu)+H]⁺.

35 <Etapa 3>

La 1'-*terc*-butiloxycarbonil-3-hidroxi-2,3-espiro[indeno-1,4'-piperidina] (343,7 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml), después polvo de tamiz molecular de 4 A (494 mg), se le añadieron perrutenato de tetrapropilamonio (37,3 mg) y N-óxido de 4-metilmorfolina (305,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 50/50) para obtener 1'-*terc*-butiloxycarbonil-3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina] (391,0 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,44-1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,92-2,06 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,87 (t a, J = 12,9 Hz, 2H), 4,23 (d a, J = 12,9 Hz, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 246[M-(*terc*-Bu)+H]⁺.

45 <Etapa 4>

La 1'-*terc*-butiloxicarbonil-3-oxo-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina] (272,1 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 ml), después se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener trifluoroacetato de espiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (124,7 mg).
EM (IEN) m/z: 202 [M+H]⁺.

<Etapa 5>

El trifluoroacetato de espiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (2,70 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadieron carbonato potásico (2,02 g) y bromuro de bencilo (0,386 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 60/40) para obtener 1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (752,9 mg).
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,44-1,57 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 4H), 2,58 (s, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,27-7,43 (m, 6H), 7,53-7,68 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 292 [M+H]⁺.

<Etapa 6>

La 1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (118,1 mg) se disolvió en etanol (2 ml), después se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (61,6 mg) y acetato sódico (66,8 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora 15 minutos a reflujo calentándose. Después de que la solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, se le añadió agua y luego la solución se sometió a cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 70/30) para obtener (Z)-1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona oxima (107,4 mg).
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,42-1,56 (m, 2H), 2,07-2,29 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,98 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,20-7,48 (m, 8H), 7,68 (d, J = 7,3Hz, 1H). EM (IEN) m/z: 307 [M+H]⁺.

<Etapa 7>

La oxima de (Z)-1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (46,9 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadieron piridina (0,031 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (58,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas 20 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0/100 a 4/96) para obtener O-tosiloxima de (Z)-1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (62,0 mg).
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (d a, J = 12,2 Hz, 2H), 1,92-2,20 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 9H), 7,44 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 461 [M+H]⁺.

<Etapa 8>

La O-tosiloxima de (Z)-1'-bencilespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3(2H)-ona (414,5 mg) se disolvió en cloroformo (8 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió cloruro de aluminio (493,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 30 minutos. Se añadió una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y posteriormente con salmuera saturada, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 0/100 a 70/30) para obtener 1-bencil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2' (3'H)-ona (94,0 mg).
RMN ¹H (270MHz, CDCl₃) δ: 1,63-1,73 (m, 2H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 6,75 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,07(ddd, J = 7,7, 7,7,1,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 6H), 7,68 (s a, 1H).
EM (IEN) m/z: 307 [M+H]⁺.

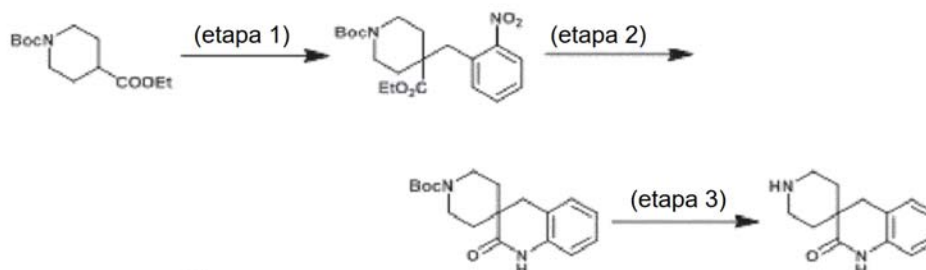
<Etapa 9>

El compuesto del título (58,8 mg) se obtuvo a partir de la 1-bencil-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2' (3'H)-ona (53,2 mg) de la misma manera como en la <Etapa 2> del Ejemplo de referencia 23.
EM (IEN) m/z: 217 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 41)

1'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina]-2' (4'H)-ona

[Producto quím. 39]



<Etapa 1>

Primero, se disolvió carboxilato de *N*-*tert*-butiloxycarbonilpiperidin-4-etilo (6,44 g) en tetrahidrofurano (40 ml), la mezcla se enfrió a -78 °C y se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida sódica (solución 1,0 M de tetrahidrofurano) (35 ml). En otro recipiente, se disolvió bromuro de 2-nitrobencilo (6,53 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después de eso, la solución de reacción previamente preparada se añadió gota a gota mediante canulación a la mezcla. La solución de reacción se calentó gradualmente de -78 °C a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 a 50/50) para obtener 1-*tert*-butiloxycarbonil-4-(2-nitrobencil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,62 g).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,58-2,80 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,85-4,03 (m, 2H), 4,01 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 4,13-4,17 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 293[M-(*tert*-Bu)+H]⁺.

<Etapa 2>

El 1-*tert*-butiloxycarbonil-4-(2-nitrobencil)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,27 g) se disolvió en etanol (1 ml), se le añadió polvo de Pd al 10 % sobre carbono (47 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión normal durante 15 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 a 100/0) para obtener 1-*tert*-butiloxycarbonil-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina] (261,1 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,34-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 2H), 7,64 (s, 1H).

EM (IEN) m/z: 261[M-(*tert*-Bu)+H]⁺.

<Etapa 3>

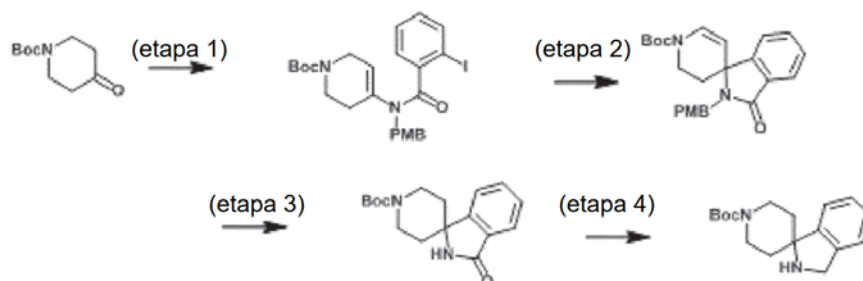
El compuesto del título (87,5 mg) se obtuvo a partir de la 1-*tert*-butiloxycarbonil-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolina] (141,1 mg) de la misma manera como en la <Etapa 5> del Ejemplo de referencia 31.

RMN ¹H (270 MHz, CD₃OD) δ: 1,33-1,45 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,1 2-7,22 (m, 2H).

(Ejemplo de referencia 42)

1'-*tert*-butiloxycarbonilespiro[isoindolín-1,4'-piperidina]

[Producto quím. 40]



<Etapa 1>

- 5 Primero, se disolvió 1-*tert*-butiloxicarbonil-4-piperidona (96,3 mg) en cloroformo, después se le añadieron 4-metoxibencilamina (0,075 ml) y ortotitanato de tetraisopropilo (0,715 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a reflujo calentándose. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se le añadieron cloruro de 2-yodo benzoílo (154,5 mg) y trietilamina (0,081 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 20/80) para obtener N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)2-yodo-N-(4-metoxibencil)benzamida (275,0 mg). EM (IEN) m/z: 549 [M+H]⁺.

15 <Etapa 2>

- La N-(1-*tert*-butiloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)2-yodo-N-(4-metoxibencil)benzamida (575,6 mg) se disolvió en acetonitrilo, después se le añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (73,7 mg) y carbonato potásico (290,1 mg) y la mezcla se agitó con irradiación con microondas a 170 °C durante 10 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 20/80) para obtener 1'-*tert*-butiloxicarbonil-2-(4-metoxibencil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[isoindolin-1,4'-piridina]-3-ona (383,3 mg). EM (IEN) m/z: 421 [M+H]⁺.

25 <Etapa 3>

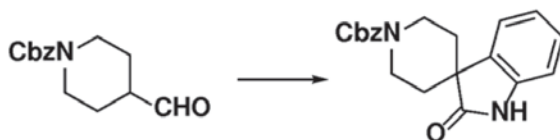
- La 1'-*tert*-butiloxicarbonil-2-(4-metoxibencil)-2',3'-dihidro-1'H-espiro[isoindolin-1,4'-piridina]-3-ona (383,3 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético, después se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo, después se le añadieron triacetoxi-borohidruro sódico (290,0 mg) y ácido acético (0,156 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo, después se le añadió di-carbonato-di-*tert*-butilo (0,251 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener 1'-*tert*-butiloxicarbonilespiro[isoindolin-1,4'-piperidina]-3-ona (mg). EM (IEN) m/z: 303 [M+H]⁺.

40 <Etapa 4>

- La 1'-*tert*-butiloxicarbonilespiro[isoindolin-1,4'-piperidina]-3-ona (166,1 mg) se disolvió en tolueno, después se le añadió un complejo de borano sulfuro de dimetilo (0,063 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener el compuesto del título (58,1 mg). EM (IEN) m/z: 289 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 43) 1'-benciloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona

[Producto quím. 41]

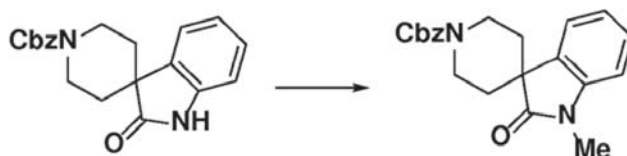


- 5 Primero, se disolvió 1-benciloxycarbonil-4-formilpiperidina (994,7 mg) en cloroformo, después se le añadieron fenilhidrazina (0,475 ml) y ácido trifluoroacético (0,923 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 1 hora. Después de eso, se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,6659 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener el compuesto del título (1,026 g).
 10 EM (IEN) m/z: 337 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 44) 1'-benciloxycarbonil-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona

15

[Producto quím. 42]



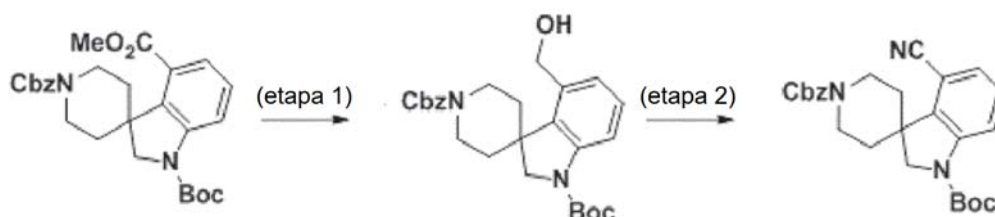
- Primero, se disolvió 1'-benciloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (1060 mg) en tetrahidrofurano, después se le añadieron yodometano (0,294 ml) e hidruro sódico (189,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener el compuesto del título (706,8 mg).
 20 EM (IEN) m/z: 351 [M+H]⁺.

25

(Ejemplo de referencia 45)

1'-benciloxycarbonil-1-(terc-butiloxycarbonil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo

[Producto quím. 43]



30

<Etapa 1>

Primero, se disolvió carboxilato de 1'-benciloxicarbonil-1-(*terc*-butiloxicarbonil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-metilo (2064 mg) en tetrahidrofurano, se le añadió tetrahidroborato de litio (280,6 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 50/50) para obtener (1'-benciloxicarbonil-1-(*terc*-butiloxicarbonil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-il)metanol (1,78 g).

EM (IEN) m/z: 453 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

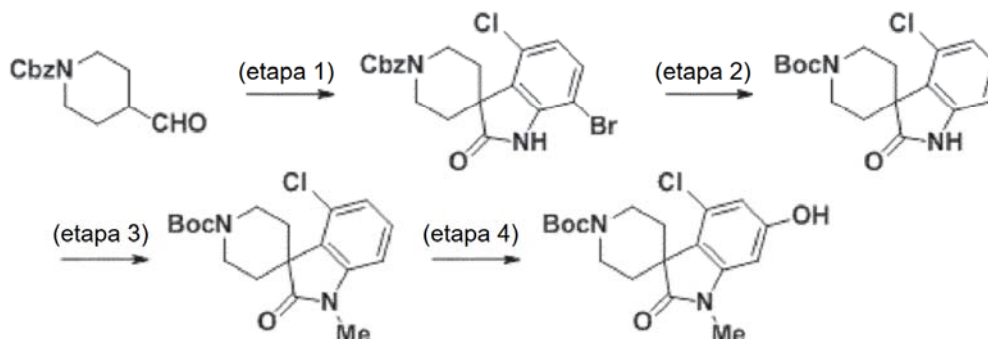
El (1'-benciloxicarbonil-1-(*terc*-butiloxicarbonil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-il)metanol (307,3 mg) se disolvió en cloroformo, se le añadió un reactivo de Dess-Martin (345,6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua amoniacal. Después, se le añadió yodo (689,4 mg) y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 20/80) para obtener el compuesto del título (256,4 mg).

EM (IEN) m/z: 448 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 46)

1'-(*terc*-butiloxicarbonil)-4-cloro-6-hidroxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona

[Producto quím. 44]



<Etapa 1>

Primero, se disolvió 1-benciloxicarbonil-4-formilpiperidina (217,4 mg) en cloroformo, después se le añadieron 2-bromo-5-clorofenilhidrazina (233,7 mg) y ácido trifluoroacético (0,336 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 20 horas. Después de eso, se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (364,1 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener 1'-benciloxicarbonil-7-bromo-4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (182,2 mg).

EM (IEN) m/z: 449 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

La 1'-benciloxicarbonil-7-bromo-4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (2514 mg) se disolvió en metanol, se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (595,0 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en metanol. Después, se le añadieron di-carbonato-di-*terc*-butilo (1,54 ml) y trietilamina (0,935 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa

saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (1202 mg).

5 EM (IEN) m/z: 337 [M+H]⁺.

<Etapa 3>

10 La 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (1202 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida, después se le añadieron yodometano (0,667 ml) e hidruro sódico (428,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-cloro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (1142 mg).

15 EM (IEN) m/z: 351 [M+H]⁺.

<Etapa 4>

20 La 1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-cloro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona (552,4 mg), bispinacolatodiboron (479,8 mg), bis(1,5-ciclooctadieno)di-p-metoxidiiridio (I) (52,2 mg) y 4,4-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (42,3 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó con irradiación con microondas a 180 °C durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en etanol y agua (4:1), después se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (582,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50/50) para obtener el compuesto del título (244,0 mg).

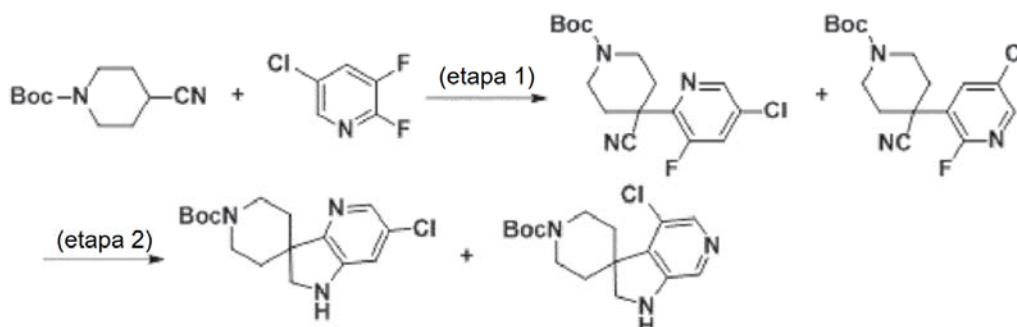
30 EM (IEN) m/z: 367 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 47)

35 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-6'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina] y

1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]

[Producto quím. 45]



40 <Etapa 1>

Primero, se disolvieron 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-cianopiperidina (301,9 mg) y 5-cloro-2,3-difluoropiridina (0,298 ml) en tolueno (2,87 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución 0,5 M de tolueno (2,87 ml) de bis(trimetilsilil)amida potásica a la mezcla anterior y después, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La solución de reacción se puso en un tubo de prueba que contenía ácido clorhídrico 1 M (3 ml) y la capa orgánica se separó, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia, se secó con sulfato sódico y después se filtró. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 5/95 a 40/60) para obtener una mezcla (280,7 mg) de 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-cianopiperidina y 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-4-cianopiperidina. EM (IEN) m/z: 340 [M+H]⁺.

50

<Etapa 2>

Después, se añadieron hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio y una solución 1,0 M de tetrahidrofurano (3,742 ml) a una solución de 1,4-dioxano (3,852 ml) de la mezcla (280 mg) de 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4-cianopiperidina y 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-4-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-4-cianopiperidina, y la mezcla se colocó dividida en tres recipientes de reacción y se calentó usando microondas a 130 °C durante 20 minutos. Después de la solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió lentamente, gota a gota a la misma una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (12 ml), seguido de filtración con celite mientras se lavaba con agua desionizada y acetato de etilo. Después del disolvente orgánico en el filtrado se retiró por evaporación a presión reducida, el residuo se sometió a extracción con acetato de etilo, lavándose con agua desionizada, secándose con sulfato sódico y después, filtración. El residuo obtenido concentrándose el filtrado se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 50/50) para obtener los compuestos del título (79,5 mg and 24,1 mg), respectivamente.

1-(*tert*-butiloxycarbonil)-6'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,96-3,13 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,82 (s a, 1H), 3,98-4,15 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

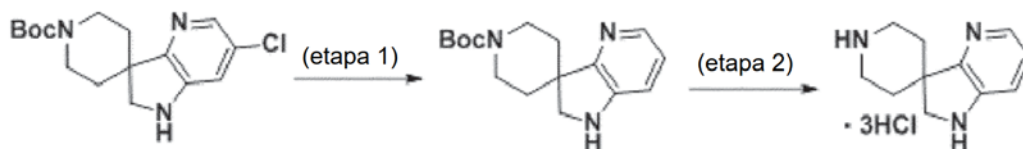
EM (IEN) m/z: 324 [M+H]⁺.

1-(*tert*-butiloxycarbonil)-4'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]

EM (IEN) m/z: 324 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 48) triclorhidrato de 1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]

[Producto quím. 46]



<Etapa 1>

Primero, se disolvieron la 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-6'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina] (37,8 mg) y trietilamina (0,020 ml) en metanol (1,2 ml), seguido de purgado con argón. Después de añadirse a la misma Pd/C (7,9 mg), se llevó a cabo una purga con gas hidrógeno y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El catalizador se eliminó mediante filtración Millipore, el filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 50/50) para obtener 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina] (12,4 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,97-3,11 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,74 (s a, 1H), 4,07 (s a, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,85-7,96 (m, 1H).

EM (IEN) m/z: 290 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

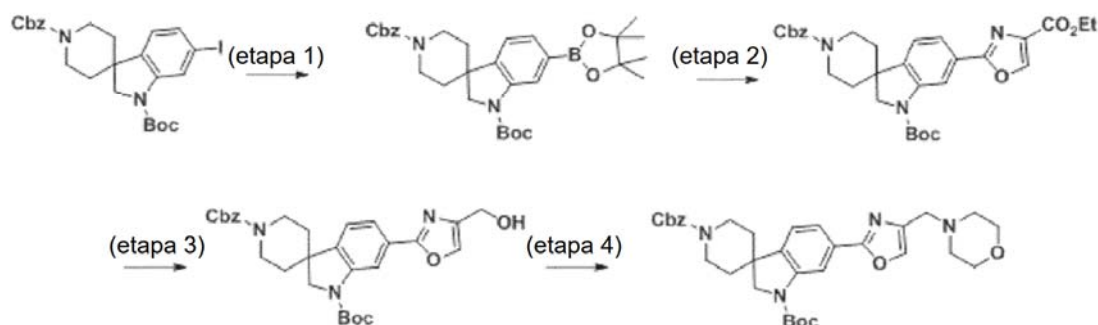
La 1-(*tert*-butiloxycarbonil)-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina] (12,4 mg) se disolvió en etanol (0,314 ml), se le añadió una solución 4 M de clorhidrato de 1,4-dioxano (0,054 ml) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró por evaporación para obtener el compuesto del título (11,8 mg).

EM (IEN) m/z: 190 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 49)

1-(*tert*-butiloxycarbonil)-6-(4-morfolinometiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]

[Producto quím. 47]



<Etapa 1>

- 5 Primero, se disolvió 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidina] (208 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml), después se le añadieron bis(pinacolato)diboro (150 mg), acetato potásico (115 mg) y acetato de paladio (9 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de dos veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 30/70) para obtener 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (138 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (s, 12H), 1,50-1,90 (m, 13H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,3 0-7,50 (m, 6H), 7,90-8,35 (m, 1H).

15 <Etapa 2>

- La 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (109 mg) se disolvió en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml), después se le añadieron carboxilato de 2-clorooxazol-4-etilo (52 mg), carbonato sódico (41 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (11 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Se añadió salmuera a la solución de reacción, seguido de dos veces de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/cloroformo = 5/95) para obtener 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (110 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,50-1,95 (m, 13H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 2H), 4,10-4,35 (m, 2H), 4,42 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,80-7,90 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,25-8,60 (m, 1H).

30 <Etapa 3>

- La 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (18 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), se le añadió borohidruro de litio (4 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de dos veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4-hidroximetiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (14 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,95 (m, 13H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,85-4,00 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,14 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,61 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 8,10-8,60 (m, 1H).

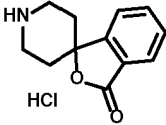
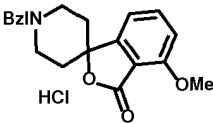
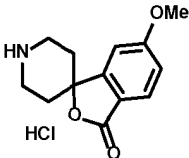
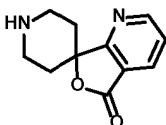
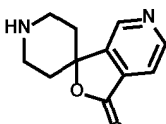
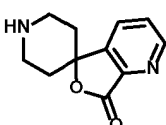
40 <Etapa 4>

- La 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonil-6-(4-hidroximetiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] (22 mg) se disolvió en cloroformo (0,5 ml), después se le añadieron trietilamina (0,009 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,004 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió morfina (16 mg) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de eso, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de dos veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 5/95) para obtener el compuesto del título (21 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50-1,95 (m, 13H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,70-3,80 (m,

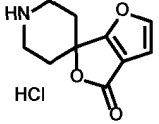
4H), 3,85-4,00 (m, 2H), 4,15-4,40 (m, 2H), 5. 17 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,56 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 1H), 8,10-8,60 (m, 1H).

5 Los compuestos del Ejemplo de referencia 50 al Ejemplo de referencia 196 presentados a continuación en las Tablas 3 a 22 se obtuvieron usando los métodos usados en los Ejemplos de referencia 23 a 49 descritos anteriormente y sus métodos aplicados así como los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados.

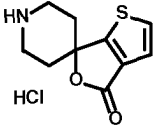
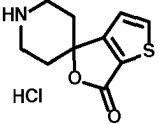
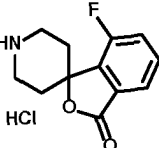
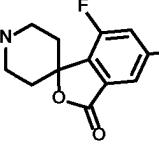
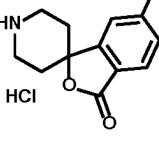
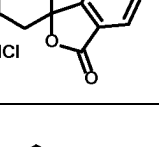
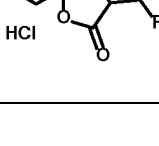
[Tabla 3]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
50	clorhidrato de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,99 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,47 (dt, J = 4,9, 14,2 Hz, 2H), 3,43 (dt, J = 3,0, 13,3 Hz, 2H), 3,51-3,60 (m, H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,83 (dt, J = 1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,92 (td, J = 0,9, 7,7 Hz, 1H).	CD3OD	
51	clorhidrato de 1'-bencil-4-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,52-1,57 (m, 2H), 1,70 (dd, J = 14,1, 2,5 Hz, 1H), 2,19 (td, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,56 (td, J = 12,1, 2,5 Hz, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,28-7,38 (m, 4H), 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H).	CDCl3	
52	clorhidrato de 6-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,97 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,45 (td, J = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,42 (td, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 4,85 (s, 4H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H).	CD3OD	
53	5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-ona				205 [M+H] ⁺
54	1H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-ona		1,71-1,81 (m, 2 H), 2,22 (ddd, J = 14,0, 12,0, 5,5 Hz, 2 H), 2,99-3,17 (m, 4 H), 7,84 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H).	CD3OD	205 [M+H] ⁺
55	7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ona		1,69-1,79 (m, 2 H), 2,06-2,18 (m, 2 H), 3,08-3,25 (m, 4 H), 7,58 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,90 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H).	CDCl3	205 [M+H] ⁺

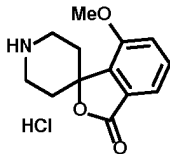
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
56	clorhidrato de 4H-espiro[furo[3,4-b]furan-6,4'-piperidin]-4-ona		2,06-2,12 (m, 1H), 2,31-3,39 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,07 (s a, 1H).	DMSO-d6	194 [M+H] ⁺

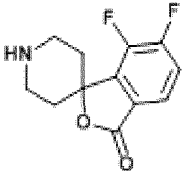
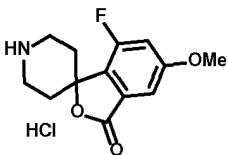
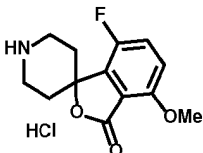
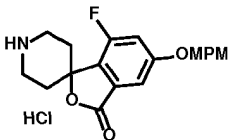
[Tabla 4]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
57	clorhidrato de 4'H-espiro[piperidin-4,6'-tieno[2,3-c]furan]-4'-ona		2,10 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,28-2,43 (m, 1H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,02 (s a, 1H).	DMSO-d6	
58	clorhidrato de 6'H-espiro[piperidin-4,4'-tieno[2,3-c]furan]-6'-ona		1,95-2,07 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,08 (s a, 1H).	DMSO-d6	
59	clorhidrato de 7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,12 (dd, J = 16,4, 1,7 Hz, 2H), 2,66 (td, J = 14,4, 4,8 Hz, 2H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 7,55 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,9, 4,5 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H).	D2O	
60	1'-bencil-5,7-difluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,69 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,44-2,57 (m, 4H), 2,87-2,96 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,11 (td, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H).	CDCl3	
61	clorhidrato de 6-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,08 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,44 (td, J = 14,3, 5,0 Hz, 2H), 3,44 (td, J = 13,4, 3,1 Hz, 2H), 3,55-3,62 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H).	D2O	
62	clorhidrato de 5-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,06 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,46 (td, J = 14,3, 4,8 Hz, 2H), 3,44 (td, J = 13,3, 2,9 Hz, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 7,55-7,69 (m, 3H).	D2O	
63	clorhidrato de 4-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,09 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 2,41-2,53 (m, 2H), 3,44 (td, J = 13,4, 3,0 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H).	D2O	

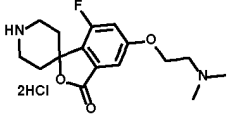
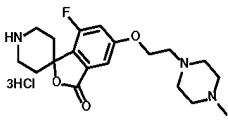
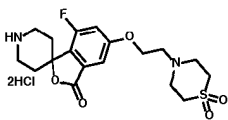
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
64	clorhidrato de 7-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,89-1,97 (m, 2H), 2,82 (td, J = 14,5, 5,1 Hz, 2H), 3,42 (td, J = 13,5, 3,1 Hz, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59-7,64 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H).	D2O	

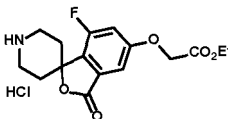
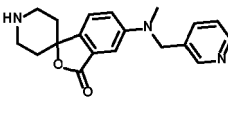
[Tabla 5]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
65	clorhidrato de 6,7-difluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,15 (m, 2H), 2,63 (t, J = 14,3 Hz, 2H), 3,45 (td, J = 13,5, 2,9 Hz, 2H), 3,60 (dd, J = 4,9, 4,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 10,4, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,1, 3,4 Hz, 1H).	D2O	
66	clorhidrato de 7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,08 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,60 (td, J = 14,4, 4,9 Hz, 2H), 3,38-3,48 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 13,3, 4,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,17 (dd, J = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H).	D2O	
67	clorhidrato de 7-fluoro-4-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,09 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,61 (td, J = 14,3, 5,0 Hz, 2H), 3,42 (td, J = 13,4, 3,0 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,17 (dd, J = 9,1, 3,1 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H).	D2O	
68	clorhidrato de 7-fluoro-5-((4-metoxibencil)oxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,06 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 2,59 (td, J = 14,3, 4,3 Hz, 2H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 10,8, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	D2O	

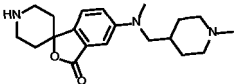
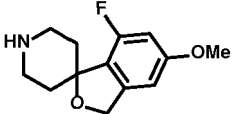
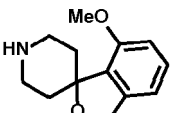
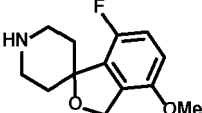
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
69	diclorhidrato de 5-(2-(dimetilamino)etoxi)-7-fluoro-5hidroxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		2,05 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 6H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,50 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H).	CD3OD	
70	triclóhidrato de 7-fluoro-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				364 [M+H] ⁺
71	diclorhidrato de 5-(2-(1,1-dioxidotiemofoolino)etoxi)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				399 [M+H] ⁺

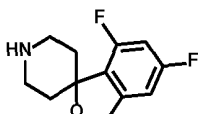
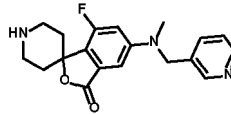
[Tabla 6]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
72	clorhidrato de 2-[(7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il)oxi]acetato de etilo		1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 3,03 - 3,23 (m, 2 H), 3,38 - 3,53 (m, 4 H), 4,18 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 10,9, 2,0 Hz, 1 H), 9,23 (s a, 2 H).	DMSO-d6	
73	5-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,69 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,10 (ddd, J = 13,9, 11,4, 5,9 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,12-3,22 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,52 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H).	CDCl3	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
74	5-{metil[(1-metilpiperidin-4-il) metil]amino}-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,24-1,41 (m, 2H), 1,63-1,78 (m, 5H), 1,82-1,94 (m, 3H), 2,04 (td, J = 12,9, 5,1 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,25 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	CDCl ₃	
75	7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]		1,73 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 2H), 2,10 (td, J = 12,4, 6,0 Hz, 2H), 2,98-3,09 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H).	CDCl ₃	
76	7-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]		1,60-1,71 (m, 2H), 2,32 (td, J = 13,0, 5,4 Hz, 2H), 2,96-3,09 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1H).	CDCl ₃	
77	7-fluoro-4-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]		1,75 (dd, J = 13,7, 2,3 Hz, 2H), 2,12 (td, J = 12,6, 5,6 Hz, 2H), 2,99-3,10 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,67 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H).	CDCl ₃	

[Tabla 7]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
78	5,7-difluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]		1,74 (dd, J = 13,7, 2,3 Hz, 2H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,66-6,73 (m, 2H).	CDCl ₃	
79	7-fluoro-5-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,62-1,69 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 2H), 3,07-3,17 (m, 7H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,59-6,67 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 8,52-8,58 (m, 1H).	CDCl ₃	

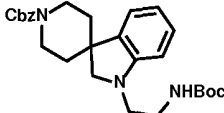
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
80	5-([3-(dimetilamino)propil](metil)amino)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona		1,63-1,79 (m, 4H), 2,18-2,31 (m, 10H), 2,98 (s, 3H), 3,06-3,18 (m, 4H), 3,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 12,8, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H).	CDCl ₃	
81	2-(dimetilamino)-N-(3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il)acetamida		1,64-1,72 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 3,03-3,16 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H).	CD ₃ OD	
82	bromhidrato de 1'-bencil-4-fluoro-2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-2-ona		2,31 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,56 (m a, 2H), 3,54 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,97-7,09 (m, 2H), 7,42 (td, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 5H).	D ₂ O	
83	1'-benciloxicarbonil-1-terc-butiloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,58 (s a, 9 H), 1,77-1,88 (m, 2 H), 2,90-3,03 (m, 2 H), 3,80-3,93 (m, 2 H), 4,16-4,29 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,95-6,99 (m, 1 H), 7,06-7,09 (m, 1 H), 7,16-7,22 (m, 1 H), 7,30-7,96 (m, 6 H).	CDCl ₃	423 [M+H] ⁺
84	1'-benciloxicarbonil-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]				[M+H] ⁺
85	2-metil-1-(espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)propan-2-ol				261 [M+H] ⁺

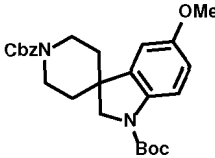
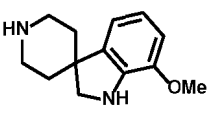
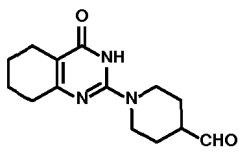
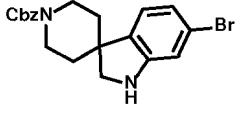
[Tabla 8]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
86	1-(espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)propan-2-ol				247 [M+H] ⁺
87	1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]				247 [M+H] ⁺
88	1-(3-metoxipropil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]				261 [M+H] ⁺
89	(S)-1-{3-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-3-{espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il}propan-2-ol				377 [M+H] ⁺
90	1-metoxi-3-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-ilpropan-2-ol				277 [M+H] ⁺
91	bencilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato		1,78 (d a, J = 14,8 Hz, 2 H), 2,12 (td, J = 13,5, 4,3 Hz, 2 H), 2,85 - 3,00 (m, 2 H), 3,32 (d a, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,50 (m, 6 H).	CDCl ₃	323 [M+H] ⁺
92	2-(1'-benciloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il) etan-1-ol				367 [M+H] ⁺

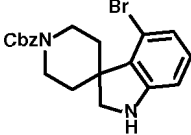
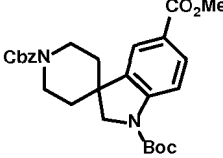
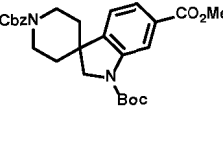
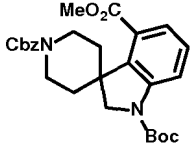
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
93	1'-benciloxycarbonil-1-2-(<i>tert</i> -butiloxycarbonilaminoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,43 (s, 9 H), 1,63-1,86 (m, 4 H), 2,95-3,06 (m, 2 H), 3,19-3,24 (m, 2 H), 3,32-3,40 (m, 4 H), 4,09-4,21 (m, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,48-6,52 (m, 1 H), 6,67-6,72 (m, 1 H), 6,98-7,01 (m, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 7,29-7,40 (m, 5 H).	CDCl ₃	466 [M+H] ⁺

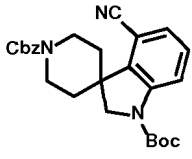
[Tabla 9]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
94	1'-benciloxycarbonil-1- <i>tert</i> -butiloxycarbonil-5-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]				453 [M+H] ⁺
95	7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]				219 [M+H] ⁺
96	1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperidin-4-carbaldehído				262 [M+H] ⁺
97	1'-benciloxycarbonil-6-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,66-1,81 (m, 4 H), 2,91-3,03 (m, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 4,08-4,19 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,73-6,75 (m, 1 H), 6,82-6,84 (m, 2 H), 7,30-7,39 (m, 5 H).	CDCl ₃	401 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
98	1'-benciloxicarbonil-6-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,55-1,64 (m, 2 H), 2,58-2,69 (m, 2 H), 2,82-2,95 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,84 (s, 1 H), 4,17-4,32 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 6,80-6,83 (m, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,29-7,40 (m, 5 H).	CDCl ₃	401 [M+H] ⁺
99	1'-benciloxicarbonil-1- <i>tert</i> -butiloxicarbonil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxilato de metilo		1,55-1,71 (m, 11 H), 1,83-1,93 (m, 2 H), 2,91-3,02 (m, 2 H), 3,86-3,95 (m, 5 H), 4,18-4,31 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 7,30-7,40 (m, 5 H), 7,48-7,96 (m, 3 H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺
100	1'-benciloxicarbonil-1- <i>tert</i> -butiloxicarbonil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de metilo		1,53-1,72 (m, 11 H), 1,77-1,89 (m, 2 H), 2,90-3,03 (m, 2 H), 3,85-3,96 (m, 5 H), 4,17-4,31 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 5 H), 7,67-7,72 (m, 1 H), 8,09-8,57 (m, 1 H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺
101	1'-benciloxicarbonil-1- <i>tert</i> -butiloxicarbonil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxilato de metilo		1,45-1,62 (m, 11 H), 2,53-2,65 (m, 2 H), 2,81-3,01 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,15-4,31 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 7,21-7,43 (m, 7 H), 7,69-8,28 (m, 1 H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺

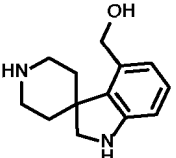
[Tabla 10]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
102	1'-benciloxicarbonil-1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo				448 [M+H] ⁺

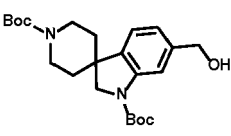
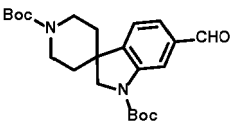
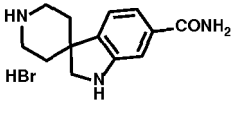
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
103	1'-benciloxicarbonil-1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-N-(2-morfolinoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida				579 [M+H] ⁺
104	1'-benciloxicarbonil-1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-N-metil-N-(2-morfolinoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida				593 [M+H] ⁺
105	1'-benciloxicarbonil-1-metil-N-(2-morfolinoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida				493 [M+H] ⁺
106	N-(2-(dimetilamino)etil)-1-metil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,65-1,95 (m, 4 H), 2,26 (s, 6 H), 2,50-2,60 (m, 2 H), 2,75-2,90 (m, 5 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 6,78 (s a, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,00-7,10 (m, 2 H).	CDCl ₃	
107	bromhidrato de 1-metil-N(2-(piperidin-1-il)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,65-1,75 (m, 2 H), 1,85-2,00 (m, 6 H), 2,05-2,25 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 3,15-3,50 (m, 12 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,15-7,20 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H).	CD ₃ OD	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
108	4-hidroxi metilespro[indolin-3,4'-piperidina]		1,70-1,80 (m, 2 H), 2,25-2,35 (m, 2 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 6,60-6,65 (m, 1 H), 6,75-6,80 (m, 1 H), 6,95-7,05 (m, 1 H).	CD3OD	

[Tabla 11]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
109	1,1'-bis- <i>terc</i> -butiloxycarbonil-6-hidroxi metilespro[indolin-3,4'-piperidina]		1,49 (s, 9 H), 1,55-1,70 (m, 11 H), 1,75-1,90 (m, 2 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 2 H), 4,05-4,25 (m, 2 H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 6,95-7,10 (m, 2 H), 7,40-8,00 (m, 1 H).	CDCl3	
110	1,1'-bis- <i>terc</i> -butiloxycarbonilespro[indolin-3,4'-piperidina]-6-aldehído		1,49 (s, 9 H), 1,50-1,90 (m, 13 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50-7,60 (m, 1 H), 7,90-8,40 (m, 1 H), 9,96 (s, 1 H).	CDCl3	
111	bromhidrato de espro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,70-1,80 (m, 2 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 6,95-7,05 (m, 2 H), 7,10-7,15 (m, 2 H), 7,72 (s a, 1 H), 8,00-8,20 (m, 2 H).	DMSO-d6	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
112	7-bromo-N-(2-morfolinoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,70-1,90 (m, 4 H), 2,45-2,60 (m, 6 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,50-3,60 (m, 4 H), 3,65-3,75 (m, 4 H), 4,10-4,25 (m, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 6,50-6,55 (m, 1 H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 5 H).	CDCl ₃	
113	N-(2-morfolinoetil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,60-1,80 (m, 2 H), 1,85-1,95 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,55- 2,65 (m, 2 H), 3,00-3,15 (m, 2 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 3,55- 3,60 (m, 2 H), 3,70-3,75 (m, 4 H), 6,80 (s a, 1 H), 7,35-7,50 (m, 3 H), 8,15 (s a, 1 H).	CDCl ₃	
114	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,85-2,00 (m, 4 H), 2,45- 2,55 (m, 4 H), 2,55-2,65 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,45- 3,55 (m, 4 H), 3,65-3,75 (m, 4 H), 4,96 (s, 2 H), 6,70-6,80 (m, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 7,35-7,45 (m, 1 H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,60-7,65 (m, 1 H), 8,50-8,60 (m, 2 H).	CDCl ₃	

[Tabla 12]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
115	N-(2-morfolinoetil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxamida		1,65-1,75 (m, 2 H), 2,45-2,80 (m, 8 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,60-3,75 (m, 6 H), 6,95-7,05 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 1 H).	CD ₃ OD	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
116	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1-(piridin-3-il) metilspiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxamida		1,55-1,70 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,60-2,65 (m, 2 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 3,55-3,75 (m, 8 H), 4,92 (s, 2 H), 6,45-6,55 (m, 1 H), 6,75-6,85 (m, 1 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 8,50-8,60 (m, 2 H).	CDCl ₃	
117	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,70-1,85 (m, 2 H), 2,50-2,55 (m, 4 H), 2,55-2,75 (m, 4 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,65-3,85 (m, 6 H), 4,05-4,30 (m, 2 H), 5,20 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,75-6,80 (m, 1 H), 7,25-7,45 (m, 7 H), 8,25-8,45 (m, 1 H).	CDCl ₃	
118	4-cloro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida trifluoroacetato		1,90- 2,00 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 3,90- 4,00 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	CD ₃ OD	
119	4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo		1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,55-1,65 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,90-4,00 (m, 1 H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
120	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,55-1,65 (m, 2 H), 2,45-2,65 (m, 6 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,05-3,10 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 3,55-3,60 (m, 2 H), 3,70-3,75 (m, 4 H), 4,69 (s, 2 H), 6,65-6,75 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,25-7,40 (m, 5 H).	CDCl ₃	

[Tabla 13]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
121	4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carbonitrilo		1,45-1,65 (m, 11 H), 2,55-2,70 (m, 2 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,20-4,40 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,30-7,40 (m, 5 H), 7,90-8,35 (m, 1 H).	CDCl ₃	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
122	4-cloroespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,50-1,65 (m, 11 H), 2,30-2,45 (m, 2 H), 2,85-3,10 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 7,30-7,40 (m, 6 H), 7,46 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,10-8,25 (m, 1 H).	DMSO-d6	
123	1'-benciloxicarbonil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxilato de metilo				381 [M+H] ⁺
124	1'-benciloxicarbonil-6-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidina]				449 [M+H] ⁺
125	6-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				329 [M+H] ⁺
126	4-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				329 [M+H] ⁺
127	4-yodoespiro[indolo-3,4'-piperidina]				313 [M+H] ⁺
128	6-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				281 [M+H] ⁺
129	4-bromoespiro[indolo-3,4'-piperidina]				265 [M+H] ⁺

[Tabla 14]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
130	7-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]				223 [M+H] ⁺
131	1-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-5-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]				323 [M+H] ⁺
132	1'-benciloxicarbonil-1- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-6-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]				457 [M+H] ⁺
133	1'-benciloxicarbonil-1- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-4-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]				457 [M+H] ⁺
134	6-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				371 [M+H] ⁺
135	1'-benciloxicarbonil-6-cloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				415 [M+H] ⁺
136	4-cloroesp[ro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				371 [M+H] ⁺
137	1'-benciloxicarbonil-4-cloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				415 [M+H] ⁺
138	4-cloro-1-(piridin-3-il)metilesp[ro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,55-1,70 (m, 2 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 4,10-4,35 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 5,15- 5,30 (m, 2 H), 6,60- 6,65 (m, 1 H), 6,95- 7,00 (m, 1 H), 7,05- 7,15 (m, 1 H), 7,25- 7,45 (m, 6 H), 7,50- 7,60 (m, 1 H), 8,50- 8,60 (m, 2 H).	CDCl ₃	

[Tabla 15]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
139	4,6-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,55-1,65 (m, 2 H), 2,40-2,55 (m, 2 H), 2,65-2,75 (m, 2 H), 3,00-3,15 (m, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,94 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
140	4,6-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,55- 1,60 (m, 2 H), 2,55- 2,70 (m, 2 H), 2,90-2,95 (m, 2 H), 3,45-3,60 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CD ₃ OD	
141	1'-benciloxycarbonil-4,6-dicloro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				419 [M+H] ⁺
142	1'-benciloxycarbonil-4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				449 [M+H] ⁺
143	4,7-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidina]				257 [M+H] ⁺
144	4,7-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				271 [M+H] ⁺
145	1'-(<i>terc</i> -butiloxycarbonil)-4-cloro-6-hidroxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				367 [M+H] ⁺
146	1'-benciloxycarbonil-1- <i>terc</i> -butiloxycarbonil-5-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]				441 [M+H] ⁺
147	7-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]				207 [M+H] ⁺

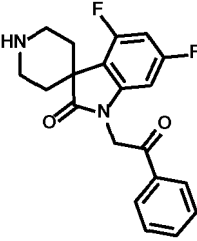
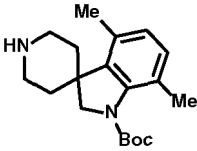
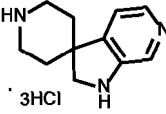
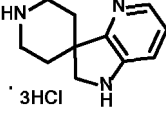
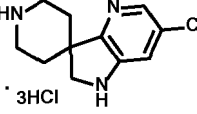
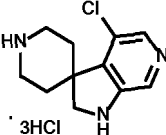
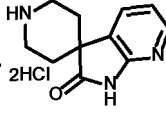
[Tabla 16]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
148	1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-6-fluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]				307 [M+H] ⁺
149	1-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]				307 [M+H] ⁺
150	1'-benciloxicarbonil-1- <i>tert</i> -butiloxicarbonil-5,7-difluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,51 (s, 9 H), 1,57-1,82 (m, 4 H), 2,88-3,02 (m, 2 H), 3,97 (s, 2 H), 4,15-4,28 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,59-6,63 (m, 1 H), 6,66-6,73 (m, 1 H), 7,30-7,39 (m, 5 H).	CDCl ₃	459 [M+H] ⁺
151	1'-benciloxicarbonil-4,7-difluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,72-1,80 (m, 2 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,84-2,96 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 4,14-4,27 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 6,26-6,32 (m, 1 H), 6,73-6,79 (m, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H)	CDCl ₃	359 [M+H] ⁺
152	1'-benciloxicarbonil-1- <i>tert</i> -butilo xycarbonil-4,6-difluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]				359 [M+H] ⁺
153	1'-benciloxicarbonil-4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]				373 [M+H] ⁺
154	2-(1'-benciloxicarbonil-4,6-difluoro espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il) etan-1-ol				403 [M+H] ⁺
155	1'-benciloxicarbonil-4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil) espiro[indolin-3,4'-piperidina]				449 [M+H] ⁺

[Tabla 17]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
156	6-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				221 [M+H] ⁺
157	4-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				221 [M+H] ⁺
158	1'-benciloxycarbonil-4,7-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,79-1,89 (m, 2 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 3,72-3,86 (m, 2 H), 3,96-4,10 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,63-6,69 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,30-7,42 (m, 5 H), 8,25 (s a, 1 H)	CDCl ₃	373 [M+H] ⁺
159	1'-benciloxycarbonil-4,7-difluoro-1-(2-hidroxietil)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				417 [M+H] ⁺
160	1'-benciloxycarbonil-4,6-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				373 [M+H] ⁺
161	1'-benciloxycarbonil-4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				417 [M+H] ⁺
162	1'-benciloxycarbonil-4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				387 [M+H] ⁺
163	1'-benciloxycarbonil-4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				464 [M+H] ⁺

[Tabla 18]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
164	4,6-difluoro-1-(2-oxo-2-feniletil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,85 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,03 (m a, 1H), 2,22 (ddd, J = 13,8, 11,4, 4,4 Hz, 2H), 3,04 (dt, J = 12,8, 3,8 Hz, 2H), 3,48 (tt, J = 11,4, 1,5 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,21 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (td, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,66 (tt, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H).	CDCl ₃	
165	1-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4,7-dimetilespiro[indolin-3,4'-piperidina]				317 [M+H] ⁺
166	triclórhidrato de 1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo [2,3-c]piridina]		1,96 - 2,12 (m, 4 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 7,60 (d, J = 5,7 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 5,7 Hz, 1 H)	D ₂ O	190 [M+H] ⁺
167	triclórhidrato de 1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo [3,2-6]piridina]				190 [M+H] ⁺
168	triclórhidrato de 6'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-6]piridina]		1,90 - 2,00 (m, 2 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 3,10-3,24 (m, 2 H) 3,33 (s, 1 H) 3,47 - 3,57 (m, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H)	D ₂ O	224 [M+H] ⁺
169	triclórhidrato de 4'-cloro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo [2,3-c]piridina]				224 [M+H] ⁺
170	diclorhidrato de espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-6]piridin]-2'(1'H)-ona				204 [M+H] ⁺

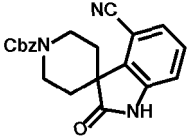
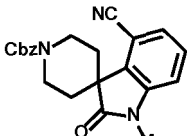
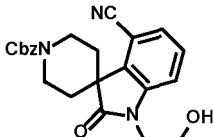
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
171	7-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		,95-2,05 (m, 2 H), 2,15-2,25 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,55-2,70 (m, 6 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 3,50-3,55 (m, 2 H), 3,65-3,75 (m, 4 H), 3,80-3,90 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).	CD3OD	

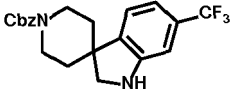
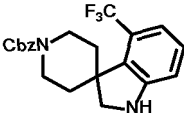
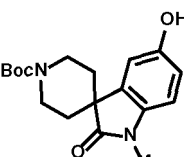
[Tabla 19]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
172	1'- <i>terc</i> -butiloxicarbonilspiro[indolin-3,4'-piperidina]				289 [M+H] ⁺
173	1'-benciloxicarbonil espiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxilato de metilo				381 [M+H] ⁺
174	1'-benciloxicarbonil-1- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-6-(4-morfolinometiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,50- 1,95 (m, 13 H), 2,50- 2,65 (m, 4 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,15-4,40 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 5 H), 7,56 (s, 1 H), 7,70-7,80 (m, 1 H), 8,10-8,60 (m, 1 H).	CDCl3	
175	1'-benciloxicarbonil-1- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,50-1,95 (m, 13 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,70-3,85 (m, 6 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,15-4,40 (m, 4 H), 5,17 (s, 2 H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30-7,40 (m, 5 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 8,10-8,60 (m, 2 H).	CDCl3	
176	1'-benciloxicarbonil-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				351 [M+H] ⁺

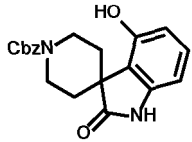
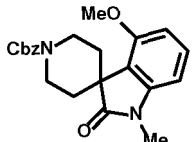
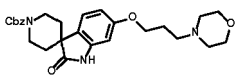
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
177	1'-benciloxicarbonil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo				362 [M+H] ⁺
178	1'-benciloxicarbonil-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo				376 [M+H] ⁺
179	1'-benciloxicarbonil-1-(2-hidroxietil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo				406 [M+H] ⁺

[Tabla 20]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
180	1'-benciloxicarbonil-6-(trifluorometil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]				391 [M+H] ⁺
181	1'-benciloxicarbonil-4-(trifluorometil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]				391 [M+H] ⁺
182	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-5-hidroxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				333 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
183	1'-benciloxicarbonil-4-hidroxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,55-1,70 (m, 2 H), 2,45-2,61 (m, 2 H), 3,64-3,90 (m, 2 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 6,41 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,99-7,05 (m, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 8,29 (s a, 1 H).	CDCl ₃	353 [M+H] ⁺ .
184	1'-benciloxicarbonil-4-metoxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,51-1,64 (m, 2 H), 2,39-2,56 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,69-3,84 (m, 5 H), 4,01-4,17 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,49 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,30-7,42 (m, 5 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺ .
185	1'-benciloxicarbonil-6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,68- 2,00 (m, 6 H), 2,38-2,55 (m, 6 H), 3,68- 4,02 (m, 10 H), 5,18 (s, 3 H), 6,48-6,50 (m, 1 H), 6,54 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,30-7,42 (m, 5 H), 8,18 (s a, 1 H).	CDCl ₃	480 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
186	1'-benciloxicarbonil-1-metil-6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				494 [M+H] ⁺ .

[Tabla 21]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
187	1- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-6-(1- <i>terc</i> -butiloxicarbonilpiperidin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,50-1,70 (m, 11 H), 1,70- 1,90 (m, 4 H), 2,05-2,40 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,70-2,85 (m, 2 H), 2,85-3,00 (m, 2 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 3,70- 3,95 (m, 3 H), 4,15-4,35 (m, 2 H), 6,80-6,85 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,70- 7,85 (m, 1 H).	CDCl ₃	
188	1'-benciloxicarbonil-4-cloro-7-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidina]		1,60-1,75 (m, 2 H), 2,45-2,60 (m, 2 H), 2,75-2,95 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 4,15-4,35 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,39 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25-7,45 (m, 6 H).	CDCl ₃	
189	1'-benciloxicarbonil-4-cloro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida		1,45-1,65 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,65-3,90 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 5,15-5,25 (m, 2 H), 5,60-6,50 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 6 H).	CDCl ₃	

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
190	4-cloro-1-metil-6-(4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,55- 1,60 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,55- 3,65 (m, 2 H), 3,75- 3,90 (m, 6 H), 4,10- 4,30 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).	CDCl ₃	
191	1'-benciloxicarbonil-4-cloro-7-yodo-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,40-1,50 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 3,65- 3,85 (m, 2 H), 4,05- 4,25 (m, 2 H), 5,15- 5,25 (m, 2 H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 5 H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
192	1'-benciloxicarbonil-4-cloro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carbonitrilo		1,45-1,60 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,60- 3,85 (m, 2 H), 4,05- 4,25 (m, 2 H), 5,15- 5,25 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 6 H).	CDCl ₃	

[Tabla 22]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
193	1'- <i>terc</i> -butiloxicarbonil-4-cloro-1-metil-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,45-1,60 (m, 11 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,55-3,80 (m, 2 H), 3,90-4,20 (m, 2 H), 4,45 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H).	CDCl ₃	

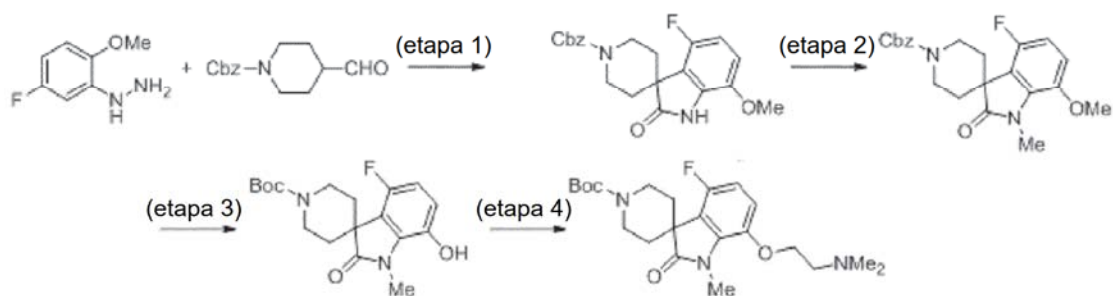
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
194	1'- <i>terc</i> -butiloxycarbonil-4-cloro-1-metil-6-(4-(pirrolidin-1-il) metiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,45-1,55 (m, 11 H), 1,80-1,85 (m, 4 H), 2,55-2,70 (m, 6 H), 3,24 (s, 3 H), 3,55-3,80 (m, 4 H), 3,95-4,20 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
195	1'-benciloxycarbonil-4-cloro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxamida		1,45-1,55 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,65-3,85 (m, 2 H), 4,05-4,25 (m, 2 H), 5,15-5,25 (m, 2 H), 5,90-6,00 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30-7,45 (m, 5 H).	CDCl ₃	
196	trifluoroacetato del ácido 2-(4-cloro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il)oxazol-4-carboxílico		1,90- 2,00 (m, 2 H), 2,90- 3,05 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,40-3,50 (m, 2 H), 3,90- 4,00 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H).	CD ₃ OD	

(Ejemplo de referencia 197)

- 5 éster *terc*-butílico del ácido 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico

[Producto quím. 48]



10 <Etapa 1>

Primero, una solución de 8,35 g de fenilmetil éster del ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico en cloroformo (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de (5-fluoro-2-metoxifenil)hidrazina (5,27 g) en cloroformo (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (7,75 ml) y la solución de reacción se calentó a 50 °C y se agitó para permitir que prosiguiera la reacción durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se basificó mediante la adición gota a gota de agua saturada con bicarbonato sódico (120 ml). Después de la capa orgánica se separó, la capa acuosa se sometió a extracción con cloroformo (60 ml). La capa orgánica así recogida en su totalidad se secó con sulfato de magnesio

15

anhidro y después se concentró. Se añadieron tetrahidrofurano (100 ml), agua (40 ml), 2-metil-2-buten-1-ol (17,9 ml) y dihidrogenofosfato sódico (12,1 g) al residuo obtenido, seguido de agitación. Se añadió poco a poco clorito sódico (4,58 g) a esta solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La solución de reacción se separó en capas mediante la adición de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y la capa acuosa se sometió

adicionalmente a extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua (150 ml), se lavó adicionalmente con salmuera saturada (150 ml) y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20 a 32/68) para obtener éster bencílico del ácido 4-fluoro-7-metoxi-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (3,00 g) en forma de un sólido de color naranja oscuro.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,73-1,91 (m, 2H), 2,08-2,29 (m, 2H), 3,66-3,90 (m, 5H), 3,90-4,17 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,57 (s, 1H).
EM (IEN) m/z: 385 [M+H]⁺.

<Etapa 2>

El éster bencílico del ácido 4-fluoro-7-metoxi-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (2,68 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (27 ml). Se añadió poco a poco hidruro sódico (60 %, disperso en parafina líquida, 418 mg) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se le añadió yoduro de metilo (868 µl), seguido de agitación durante 1 hora en enfriamiento con hielo. La reacción se terminó añadiendo poco a poco, una solución acuosa al 5 % de cloruro de amonio (60 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (60 ml y 30 ml). La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua (90 ml x 2 veces), se lavó adicionalmente con salmuera saturada (90 ml) y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 55/45) para obtener éster bencílico del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (2,30 g) en forma de un sólido de color naranja claro.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,64-1,78 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,74-3,90 (m, 5H), 3,95-4,14 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,66 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H).
EM (IEN) m/z: 399 [M+H]⁺.

<Etapa 3>

El éster bencílico del ácido 4-fluoro-7-metoxi-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (552 mg) se disolvió en diclorometano (5,5 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después de añadir gota a gota una solución de tribromuro de boro diclorometano (1 mol/l, 4,17 ml) durante 5 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y la reacción se terminó añadiendo poco a poco, metanol (5,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la solución de reacción se filtró a través de celite para eliminar las materias no disueltas, seguido de lavado con metanol y cloroformo. Una vez concentrado el filtrado, el residuo se disolvió en agua (20 ml), seguido de lavado con éter diisopropílico (10 ml x 2 veces). La solución resultante se diluyó con agua, tal que la cantidad total de la capa acuosa fuera de 40 ml, y después se le añadió tetrahidrofurano (40 ml) adicionalmente. Después de eso, se le añadió gota a gota una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico de modo que el pH de la mezcla resultante se ajustó a 8,0. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (477 µl) a la mezcla a temperatura ambiente, y el pH de la mezcla se ajustó a 8,0 mediante la adición de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo (40 ml y 20 ml). La capa orgánica así recogida en su totalidad se lavó con agua (60 ml x 2 veces), se lavó adicionalmente con salmuera saturada (60 ml) y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20 a 50/50) para obtener éster *terc*-butilico del ácido 4-fluoro-7-hidroxi-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (297 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z: 351 [M+H]⁺.

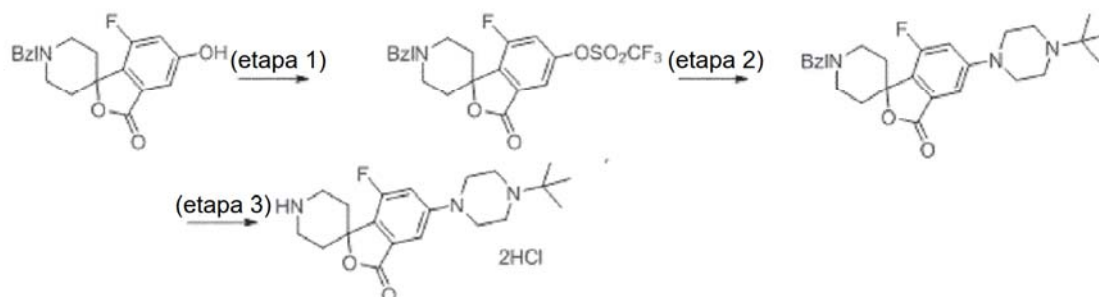
<Etapa 4>

El éster *terc*-butilico del ácido 4-fluoro-7-hidroxi-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxílico (50 mg) se puso en un recipiente de reacción de microondas y se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml). Después, se le añadieron 2-(dimetilamino)etanol (28,7 µl) y azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (65,7 mg). La mezcla se enfrió con hielo y se le añadió trifenilfosfina (74,9 mg). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 5 minutos. Después de eso, el recipiente se colocó en un aparato de reacción de microondas para permitir que la reacción transcurriera a 100 °C durante 1 hora. Después de terminar la reacción, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0 a 92/8) para obtener el compuesto del título (55,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (s, 9H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,10-2,26 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,73 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,60-3,81 (m, 2H), 3,83-4,04 (m, 2H), 4,07 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,64 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H).
EM (IEN) m/z: 422 [M+H]⁺.

(Ejemplo de referencia 198)

diclorhidrato de 5-(4-(*terc*-butil)piperazin-1-il)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

[Producto quím. 49]



<Etapa 1>

5

Primero, se suspendió 1'-benzil-7-fluoro-5-hidroxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (500 mg) en diclorometano (5 ml) y se le añadió piridina (247 μ l). La solución obtenida se enfrió con hielo y se le añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (308 μ l). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 40 minutos y el disolvente se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (10 ml). La mezcla se lavó adicionalmente con bicarbonato sódico saturado, agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 90/10 a 70/30) para obtener trifluorometanosulfonato de 1'-benzil-7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5-ilo (645 mg) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

15 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-1,79 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 4H), 2,84-3,03 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,62 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H). EM (IEN) m/z : 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<Etapa 2>

20

El trifluorometanosulfonato de 1'-benzil-7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5-ilo (50,0 mg), 4-(*tert*-butil)piperazina (31,0 mg), acetato de paladio (4,89 mg), ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (27,1 mg) y carbonato de cesio (53,3 mg) se pusieron en un recipiente de reacción y se le añadió tolueno (1 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 100 $^\circ\text{C}$ y después se agitó durante 7 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 70/30 a 20/80) para obtener 1'-benzil-5-(4-(*tert*-butil)piperazin-1-yl)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (37,9 mg) en forma de un compuesto oleoso incoloro.

25 RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ : 1,11 (s, 9H), 1,65-1,74 (m, 2H), 2,36-2,58 (m, 4H), 2,65-2,76 (m, 4H), 2,81-2,95 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 6,82 (dd, $J = 12,5, 2,0\text{ Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0\text{ Hz}$, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H). EM (IEN) m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

<Etapa 3>

La 1'-benzil-5-(4-(*tert*-butil)piperazin-1-yl)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (36,0 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml), después se le añadieron ácido clorhídrico 1 N (200 ml) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (que contenía agua a aproximadamente el 50 %, 7,0 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró a través de filtración con un filtro de membrana y el filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (33,1 mg) en forma de un sólido de color rosa claro.

40

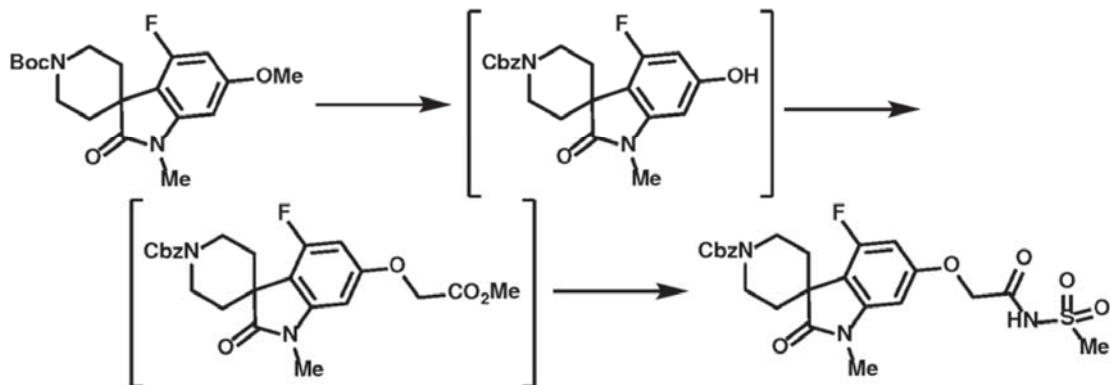
EM (IEN) m/z : 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo de referencia 199)

1'-benciloxycarbonil-4-fluoro-1-metil-6-[2-(metilsulfonamida)-2-oxoetoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona

45

[Producto quím. 50]



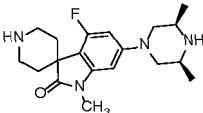
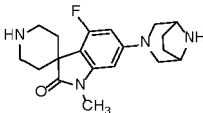
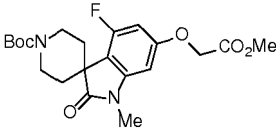
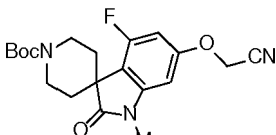
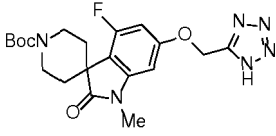
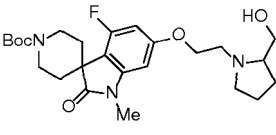
Primero, se disolvió 1'-*tert*-butiloxycarbonil-4-fluoro-6-metoxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona (157 mg) en cloruro de metileno (4,3 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metileno (4,3 ml) de tribromuro de boro 1 M a la mezcla, y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en el baño de hielo. Después de que se descompusiera el exceso de tribromuro de boro mediante la adición de metanol según fuera apropiado, se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (3,2 ml). La mezcla obtenida se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante un total de 4 horas mientras que se añadía a la misma cloruro de metileno de bencilo (2,79 ml) en tres porciones cada aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera saturada en secuencia y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (4 ml), se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar la mayoría del metanol. Posteriormente, se le añadió agua (4 ml) y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se aciduló mediante clorhídrico concentrado en enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1'-benzylloxycarbonil-4-fluoro-6-hidroxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona (146 mg) en forma de un producto en bruto.

A continuación, se disolvió el producto en bruto obtenido (44 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1,1 ml), después se añadieron carbonato potásico (30 mg) y acetato de bromometilo (0,014 ml) en secuencia, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se sometió a extracción con éter dietílico. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1'-benzylloxycarbonil-4-fluoro-6-(2-metoxi-2-oxo-2-(methylsulfonyl)ethoxy)-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona (44 mg) en forma de un producto en bruto.

Posteriormente, se disolvió el producto en bruto obtenido en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,25 ml), y se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (0,25 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió ácido clorhídrico 5 M (0,3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml), después se añadieron metanosulfonamida (11 mg), 4-dimetilaminopiridina (16,3 mg) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28 mg) en secuencia, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 90/10) para obtener el compuesto del título (48 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,73 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,05-2,20 (m a, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,35 (s a, 3H), 3,69-3,88 (m a, 2H), 3,89-4,09 (m a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,19-6,39 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 5H), 8,93 (s a, 1 H)+ EM (IEN) m/z: 520 [M+H]⁺.

Los compuestos del Ejemplo de referencia 200 al Ejemplo de referencia 289 presentados a continuación en las Tablas 23 a 36 se obtuvieron usando los métodos usados en los Ejemplos de referencia 23 a 49 o los Ejemplos de referencia 197 a 199 descritos anteriormente y sus métodos aplicados así como los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados.

[Tabla 23]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
200	6-(<i>cis</i> -3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,70-1,85 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,95-3,10 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 3,40-3,50 (m, 4 H), 6,15-6,25 (m, 2 H).	CDCl ₃	347 [M+H] ⁺
201	6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,70-1,80 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 4 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,35-3,50 (m, 4 H), 3,65-3,75 (m, 2 H), 6,05-6,15 (m, 2 H).	CDCl ₃	345 [M+H] ⁺
202	{[1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-iloxi]acetato de metilo				423 [M+H] ⁺
203	{[1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi}acetonitrilo				390 [M+H] ⁺
204	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona				433 [M+H] ⁺
205	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-{2-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi}-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				478 [M+H] ⁺

[Tabla 24]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
206	4-cloro-7-[2-(dimetilamino) etoxi]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,45-1,55 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,60-2,75 (m, 4 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 4,05-4,10 (m, 2 H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
207	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1 H)-ona				477 [M+H] ⁺
208	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-6-[4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				475 [M+H] ⁺
209	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				419 [M+H] ⁺
210	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2 (1 H)-ona				462 [M+H] ⁺
211	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-6-[2-(dimetilamino) etoxi]-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				490 [M+H] ⁺

[Tabla 25]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
212	trifluorometanosulfonato de 1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-ilo				551 [M+H] ⁺
213	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-hidroxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				337 [M+H] ⁺
214	trifluorometanosulfonato de 1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-ilo				469 [M+H] ⁺
215	trifluorometanosulfonato de 1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-1-(cianometil)-4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-ilo				508 [M+H] ⁺
216	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-1-(cianometil)-4-fluoro-6-hidroxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,50 (s, 9H), 1,70-1,76 (m, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 3,56-3,71 (m, 2 H), 3,87-4,02 (m, 2 H), 4,53-4,62 (m, 1 H), 6,30-6,36 (m, 2 H).	CDCl ₃	332 [M+H] ⁺
217	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-1-(cianometil)-4-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				458 [M+H] ⁺
218	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2 (1 H)-ona		1,50 (s, 9H), 1,74 (d, J = 14,2 Hz, 2 H), 2,03-2,13 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 3,12-3,28 (m, 7 H), 3,57-4,01 (m, 8 H), 6,17-6,26 (m, 2 H).	CDCl ₃	462 [M+H] ⁺

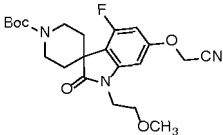
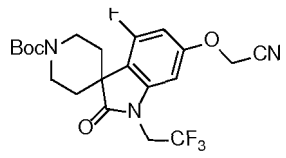
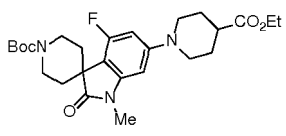
[Tabla 26]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
219	1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona				516 [M+H] ⁺
220	(<i>tert</i> -butilcarbonil)-6-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,49 (s, 9 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 2,35 (s, 6 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,55-4,30 (m, 10 H), 6,26 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
221	1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona				545 [M+H] ⁺
222	1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,49 (s, 9 H), 1,65-1,80 (m, 2 H), 2,00-2,15 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,55-2,65 (m, 4 H), 3,20-3,25 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 3,55-3,95 (m, 8 H), 6,22 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
223	2-((4-fluoro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)oxi)acetato de 1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-metilo				491 [M+H] ⁺
224	1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,50 (s, 9 H), 1,65-1,80 (m, 2 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,55-3,60 (m, 2 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 3,75-4,00 (m, 6 H), 4,05-4,10 (m, 2 H), 6,27 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	

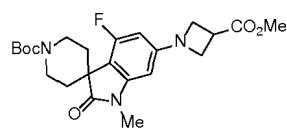
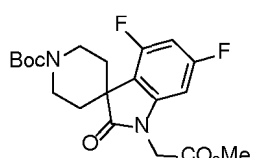
[Tabla 27]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
225	1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-1-(cianometil)-4-fluoro-2-oxo-6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				473 [M+H] ⁺
226	6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,70-1,80 (m, 2 H), 2,00-2,15 (m, 2 H), 3,00-3,05 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H), 3,35-3,50 (m, 2 H), 3,55-3,60 (m, 2 H), 3,60-3,70 (m, 4 H), 3,80-3,85 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,21 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 5 H).	CDCl ₃	
227	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-6-(<i>cis</i> -3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin-2(1H)-ona		1,16 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 1,69-1,78 (m, 2 H), 2,08-2,18 (m, 2 H), 2,31-2,39 (m, 2 H), 2,97-3,07 (m, 2 H), 3,43-3,49 (m, 2 H), 3,60-3,72 (m, 2 H), 3,84-4,01 (m, 2 H), 4,28 (c, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,23-6,29 (m, 2 H).	CDCl ₃	515 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
228	{[1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-2-oxoespiro-2[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acetonitrilo		1,50 (s, 9 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,55-3,80 (m, 4 H), 3,80-4,00 (m, 4 H), 4,77 (s, 2 H), 6,34 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
229	{[1'-(<i>tert</i> -butilcarbonil)-4-fluoro-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi}acetonitrilo				458 [M+H] ⁺
230	1-[1'-(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il] piperidin-4-carboxilato de etilo				490 [M+H] ⁺

[Tabla 28]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
231	1-[1'-(<i>tert</i> -butiloxi carbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il] azetidin-3-carboxilato de metilo				448 [M+H] ⁺
232	2-[1'-(<i>tert</i> -butuloxycarbonil)-4,6-difluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il]acetato de metilo				411 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
233	ácido [1'-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-4,6-difluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acético				397 [M+H] ⁺
234	[1'-(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)-4,6-difluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1(2H)-il]acetamida				396 [M+H] ⁺
235	1'-benciloxycarbonil-6-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				442 [M+H] ⁺
236	1'-benciloxycarbonil-6-{2-[(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)amino]etoxi}-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,45 (s, 9 H), 1,75- 1,85 (m, 2 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,75- 4,10 (m, 6 H), 4,90-5,00 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 6,20-6,30 (m, 2 H), 7,30-7,45 (m, 5 H).	CDCl ₃	
237	1'-benciloxycarbonil-6-(2-aminoetoxi)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,70-1,85 (m, 2 H), 2,05- 2,20 (m, 2 H), 3,05-3,10 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,75-3,90 (m, 2 H), 3,90-4,10 (m, 4 H), 5,18 (s, 2 H), 6,25-6,30 (m, 2 H), 7,30-7,45 (m, 5 H).	CDCl ₃	

[Tabla 29]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
238	1'-bencilcarbonil-6-[2-((N,N-dimetilsulfamoil) aminoetoxi)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,70-1,85 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,75-4,15 (m, 6H), 4,55-4,60 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,20-6,30 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H).	CDCl ₃	
239	{[1'- <i>tert</i> -butilcarboxicarbonil)-4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi}acetonitrilo		1,50 (s, 9 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 3,75-4,05 (m, 6 H), 4,77 (s, 2 H), 6,35 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
240	1'- <i>tert</i> -butioxicarbonil-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-dicarboxilato de 2,4,6-(triclorofenilo)		1,51 (s, 9H), 1,72-1,80 (m, 2 H), 2,18-2,29 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,65-3,80 (m, 2 H), 3,90-4,08 (m, 2 H), 7,44 (s, 2 H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 9,7, 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	557 [M+H] ⁺
241	1'- <i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-dicarboxilato de etilo		1,41 (t, J = 7,1, 3 H), 1,50 (s, 9 H), 1,69-1,77 (m, 2 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,66-3,78 (m, 2 H), 3,87-4,04 (m, 2 H), 4,40 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J = 10,0, 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	407 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
242	N-{2-[(1'-benciloxycarbonil-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il)oxi]etil}metanosulfonaamida		1,65-1,80 (m, 2 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,70-3,90 (m, 2 H), 3,90-4,15 (m, 4 H), 4,70-4,85 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 6,20-6,30 (m, 2 H), 7,30-7,40 (m, 5 H).	CDCl ₃	
243	(([1'-(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il)oxi]metil)sulfonato de dietilo		1,38 (t, J = 6,8 Hz, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,65-4,00 (m, 4 H), 4,20-4,30 (m, 6 H), 6,30-6,35 (m, 2 H).	CDCl ₃	501 [M+H] ⁺

[Tabla 30]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
244	1-[[1'-(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi]-N-metil metanosulfoamida		1,49 (s, 9 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 2,03-2,16 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,63-4,02 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 6,39-6,46 (m, 2 H).	CDCl ₃	458 [M+H] ⁺
245	{[1'-(<i>tert</i> -butiloxycarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]oxi] metanosulfoamida		1,49 (s, 9 H), 1,64-1,77 (m, 2 H), 2,02-2,16 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,60-3,78 (m, 2 H), 3,80-4,01 (m, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 6,39-6,48 (m, 2 H).	CDCl ₃	444 [M+H] ⁺

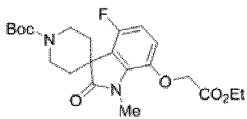
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
246	1'-[1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-6-[(1,1-dioxidiotiomorfolina)-4-il]-4fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona				468 [M+H] ⁺
247	N-([1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi) metanosulfonil) acetamida		1,49 (s, 9 H), 1,54-1,76 (m, 2 H), 1,77-2,11 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 3,14 (s, 3H), 3,47-3,93 (m, 4 H), 5,36 (s, 2 H), 6,39-6,50 (m, 2 H).	CDCl ₃	486 [M+H] ⁺
248	1-Bencil-4-[1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il] piperazin-2,6-diona		1,50 (s, 9 H), 1,65- 1,75 (m, 2 H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,65- 4,00 (m, 4 H), 4,16 (s, 4H), 4,99 (s, 2H), 6,15-6,25 (m, 2 H), 7,25-7,40 (m, 5H).	CDCl ₃	537 [M+H] ⁺
249	1'-(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)-6-(<i>cis</i> -2,6-dimetilmofoline-4-il)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]2-(1 H)-ona		1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,49 (s, 9H), 1,70-1,77 (m, 2 H), 2,01-2,11 (m, 2 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 3,17 (s, 3H), 3,40-3,45 (m, 2 H), 3,68-3,94 (m, 6 H), 6,15-6,23 (m, 2 H).	CHCl ₃	448 [M+H] ⁺

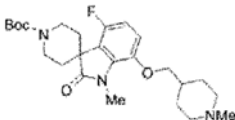
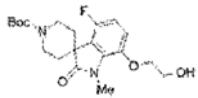
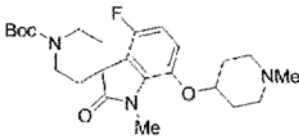
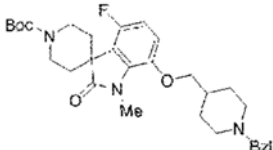
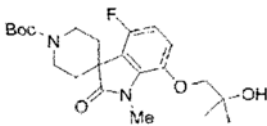
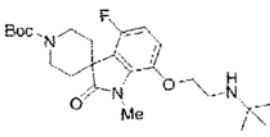
[Tabla 31]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
250	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil) 4-fluoro-6-[4-(metanosulfonyl) piperidin-1-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,49 (s, 9 H), 1,70-1,77 (m, 2 H), 1,91-2,12 (m, 4 H), 2,21-2,28 (m, 2 H), 2,80-2,89 (m, 5 H), 2,97-3,07 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,68-3,94 (m, 6 H), 6,18-6,25 (m, 2 H).	CHCl ₃	496 [M+H] ⁺
251	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,49 (s, 9 H), 1,67-1,77 (m, 4 H), 1,96-2,10 (m, 4 H), 2,96-3,04 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,36-3,43 (m, 4 H), 3,47-3,54 (m, 2 H), 3,69-3,93 (m, 4 H), 6,18-6,25 (m, 2 H).	CHCl ₃	448 [M+H] ⁺
252	1-[1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il] piperidin-4-carbonitrilo		1,49 (s, 9 H), 1,70-1,77 (m, 2 H), 1,95-2,12 (m, 6 H), 2,81-2,88 (m, 1 H), 3,12-3,20 (m, 5 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 3,67-3,95 (m, 4 H), 6,19 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1 H).	CHCl ₃	[M+H] ⁺
253	6-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-4-fluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidín]-2(1H)-ona		1,33 (s, 6 H), 1,67-1,77 (m, 2 H), 1,95-2,08 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,36-3,46 (m, 2 H), 3,58 (s, 4 H), 5,67 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,72 (dd, J = 11,86, 1,83 Hz, 1 H).	CDCl ₃	
254	1'-(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-4-fluoro-6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,37-1,78 (m, 13 H), 1,68-1,77 (m, 2 H), 1,88-1,99 (m, 2 H), 2,08-2,18 (m, 4 H), 2,46-2,57 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,65-4,04 (m, 5 H), 6,47 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 11,1, 1,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	433 [M+H] ⁺

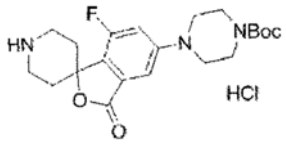
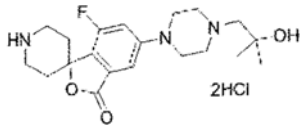
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ^1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
255	7-(2-(etoxi-2-oxoetoxi)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				437 [M+H] ⁺

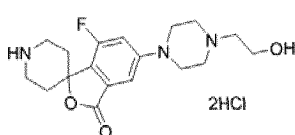
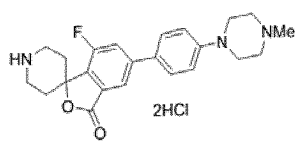
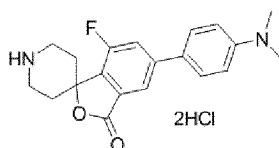
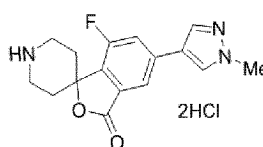
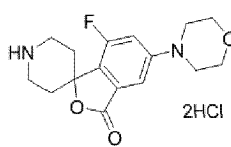
[Tabla 32]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN ^1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
256	4-fluoro-1-metil-7-((1-metilpiperidin-4-il) metoxi)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				462 [M+H] ⁺
257	4-fluoro-7-(2-hidroxietoxi)-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				395 [M+H] ⁺
258	4-fluoro-1-metil-7-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				448 [M+H] ⁺
259	7-((1-bencilpiperidin-4-il)metoxi)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				538 [M+H] ⁺
260	4-fluoro-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				423 [M+H] ⁺
261	7-(2-(<i>tert</i> -butilamino)etoxi)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo				450 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
262	2clorhidrato de 4-(7-fluoro-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo				406 [M+H] ⁺
263	2clorhidrato de 7-fluoro-5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				468 [M+H] ⁺

[Tabla 33]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
264	7-fluoro-5-(4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona-2clorhidrato				440 [M+H] ⁺
265	2clorhidrato de 7-fluoro-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				396 [M+H] ⁺
266	2clorhidrato de 5-(4-(dimetilamino) fenil)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				341 [M+H] ⁺
267	2clorhidrato de 7-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				302 [M+H] ⁺
268	2clorhidrato de 7-fluoro-5-morfolino-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				307 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
269	2clorhidrato de 5-(2,6-dimetilmorfolino)-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona				335 [M+H] ⁺
270	2-((4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-7-il)oxi)acetonitrilo		1,53 - 1,61 (m, 2 H), 1,80 - 1,88 (m, 2 H), 2,47 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,68 - 2,84 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 2 H), 3,45 (s a, 3 H), 3,79 - 3,97 (m, 2 H), 4,27 - 4,41 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1 H)	CDCl ₃	469 [M+H] ⁺
271	4-cloro-7-(cianometoxi)-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		1,44 - 1,47 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 2,60 - 2,73 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,51 - 3,85 (m, 2 H), 3,88 - 4,21 (m, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H)	CDCl ₃	428 [M+Na] ⁺

[Tabla 34]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
272	4-cloro-1-metil-7-((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato				490 [M+H] ⁺
273	4-cloro-1-metil-2-oxo-7-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato		1,73 (d a, J = 14,5 Hz, 2 H), 1,99 - 2,27 (m, 2 H), 2,77 - 2,95 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 3,76 - 3,92 (m, 6 H), 4,96 - 5,08 (m, 1 H), 6,92 (s, 2 H)	CD ₃ OD	337 [M+H] ⁺

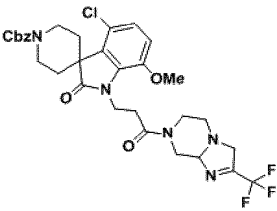
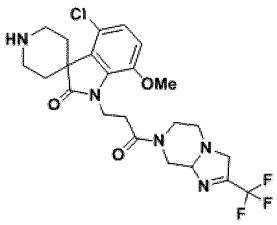
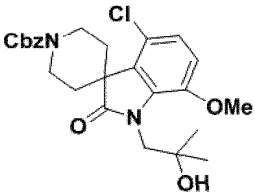
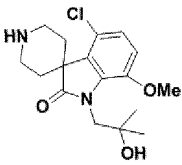
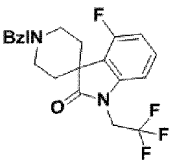
(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
274	1-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-4-cloro-7-metoxi-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo		1,41-1,56 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,33 - 2,81 (m, 8 H), 3,31 - 3,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,60 (m, 2 H), 3,63 - 3,82 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,01 - 4,23 (m, 4 H), 5,19 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 6,76 - 6,83 (m, 1 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 5 H)	CDCl ₃	
275	1-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-4-cloro-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,59 - 1,69 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,39 - 2,47 (m, 2 H), 2,48 - 2,64 (m, 4 H), 2,83 - 3,08 (m, 2 H), 3,10 - 3,28 (m, 2 H), 3,31 - 3,42 (m, 2 H), 3,44 - 3,59 (m, 2 H), 3,71 - 3,84 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 5,64 - 5,98 (m, 1 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H)	CDCl ₃	421 [M+H] ⁺
276	4-cloro-7-metoxi-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo		1,47 - 1,55 (m, 2 H), 2,62 - 2,79 (m, 2 H), 3,61 - 3,82 (m, 2 H), 3,84 - 3,91 (m, 3 H), 4,06 - 4,25 (m, 2 H), 4,63 - 4,73 (m, 2 H), 5,20 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 5 H)	CDCl ₃	483 [M+H] ⁺

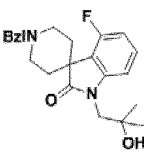
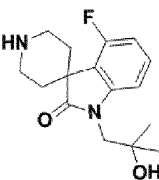
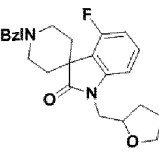
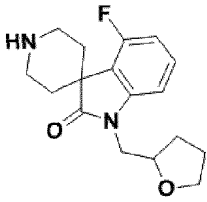
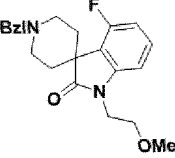
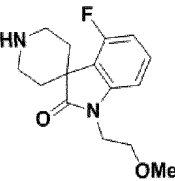
[Tabla 35]

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
277	4-cloro-7-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,48 - 1,59 (m, 2 H), 2,08 - 2,28 (m, 1 H), 2,69 (td, J = 13,4, 4,9 Hz, 2 H), 2,94 - 3,07 (m, 2 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,68 (c, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1 H)	CDCl ₃	349 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
278	bencilo 4-cloro-7-metoxi-2-oxo-1-(3-oxo-3-(2-(trifluorometil)-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(3H)-il)propil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato		1,47 - 1,57 (m, 2 H), 2,53 - 2,80 (m, 4 H), 3,64 - 3,88 (m, 5 H), 3,94 - 3,95 (m, 1 H), 3,96 - 4,09 (m, 5 H), 4,15 (s, 2 H), 4,22 - 4,32 (m, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 5,19 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 6,75 - 6,84 (m, 1 H), 6,89 - 6,97 (m, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 5 H)	CDCl ₃	646 [M+H] ⁺
279	4-cloro-7-metoxi-1-(3-oxo-3-(2-(trifluorometil)-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(3H)-il)propil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,70 - 1,82 (m, 2 H), 3,29 - 3,42 (m, 2 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,79 - 3,93 (m, 5 H), 4,04 (d, J = 4,9 Hz, 4 H), 4,10 - 4,33 (m, 6 H), 4,81 (s, 1 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 1 H), 8,02 (s, 2 H)	CDCl ₃	512 [M+H] ⁺
280	4-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,22 (s, 6 H), 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 3,61 - 3,84 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,01 - 4,26 (m, 4 H), 5,20 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 5 H)	CDCl ₃	473 [M+H] ⁺
281	4-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo				339 [M+H] ⁺
282	1'-bencil-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,72 - 1,92 (m, 2 H), 2,32 - 2,49 (m, 2 H), 2,73 - 2,98 (m, 4 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 4,28 (c, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,69 - 6,87 (m, 2 H), 7,05 - 7,23 (m, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 5 H)	CDCl ₃	393 [M+H] ⁺

[Tabla 36]

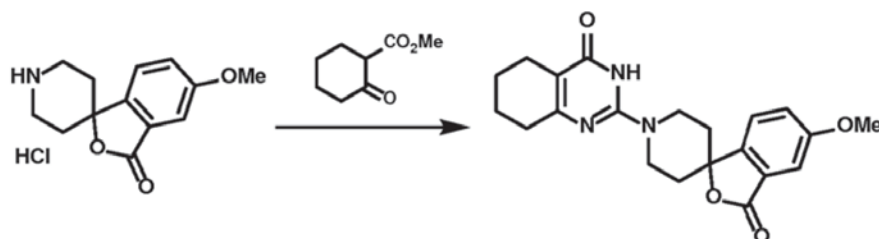
Ejemplo de referencia	Nombre del compuesto	Fórmula estructural	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
283	4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,69 - 1,85 (m, 2 H), 2,19 - 2,42 (m, 2 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,36 - 3,57 (m, 2 H), 4,30 (c, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,70 - 6,86 (m, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H)	CDCl ₃	303 [M+H] ⁺
284	1'-bencil-4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				383 [M+H] ⁺
285	4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,23 - 1,32 (m, 6 H), 1,68 - 1,82 (m, 2 H), 2,17 - 2,43 (m, 3 H), 2,71 - 2,82 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 6,67 - 6,86 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H)	CDCl ₃	293 [M+H] ⁺
286	1'-bencil-4-fluoro-1-((tetrahidrofurano-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				395 [M+H] ⁺
287	4-fluoro-1-((tetrahidrofurano-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,63 - 2,05 (m, 6 H), 2,13 - 2,44 (m, 3 H), 2,93 - 3,11 (m, 2 H), 3,44 - 3,60 (m, 2 H), 3,62 - 3,78 (m, 2 H), 3,78 - 3,91 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 6,66 - 6,87 (m, 2 H), 7,12 - 7,26 (m, 1 H)	CDCl ₃	305 [M+H] ⁺
288	1'-bencil-4-fluoro-1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona				369 [M+H] ⁺
289	4-fluoro-1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,70 - 1,86 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 2 H), 2,92 - 3,09 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,34 - 3,53 (m, 2 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 2 H), 6,68 - 6,81 (m, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H)	CDCl ₃	279 [M+H] ⁺

(Ejemplo 1)

5

5-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3 H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 89)

[Producto quím. 51]



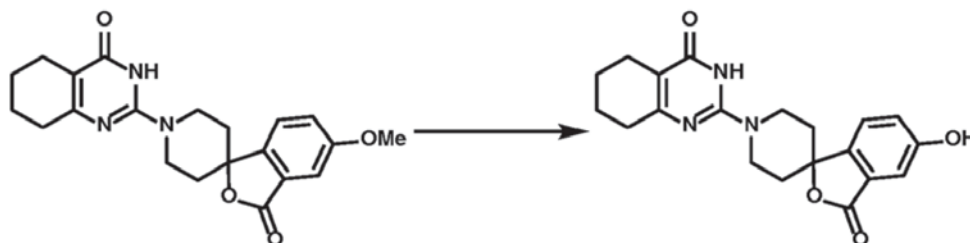
Se añadieron trietilamina (0,11 ml) y clorhidrato de 1-amidinopirazol (35 mg) a una solución de clorhidrato de 5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (54 mg) en acetonitrilo (1,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en etanol (1,8 ml). Después, se le añadieron éster etílico del ácido 2-oxociclohexanocarboxílico (0,04 ml) y una solución al 20 % de etóxido sódico etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (64 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,58-1,71 (m, 6H), 2,13-2,32 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 2H), 3,17 (t, J = 12,0Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,46 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 11,12 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 382 [M+H]⁺.

(Ejemplo 2)

5-hidroxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3 H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 90)

[Producto quím. 52]

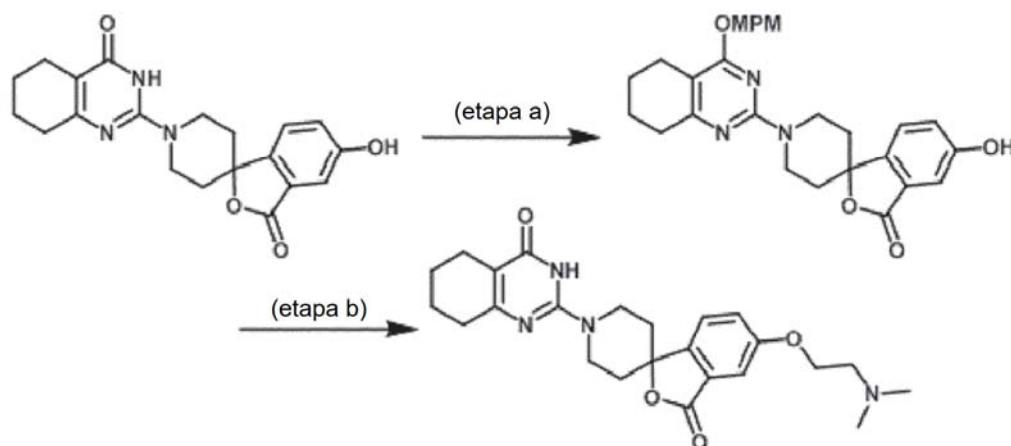


Primero, se disolvió 5-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3 H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (90 mg) en cloruro de metileno (7,1 ml), la mezcla obtenida se enfrió a -78 °C, y se le añadió gota a gota, tribromuro de boro (solución 1 M de cloruro de metileno) (1,9 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas y además se sometió a reflujo durante 6 horas. Se añadió una solución acuosa al 6,5 % de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y n-hexano al residuo y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (40 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,55-1,71 (m, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,16 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,41 (m a, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), 11,14 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 368 [M+H]⁺.

(Ejemplo 3)

5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 91)

[Producto quím. 53]



<Etapa a>

- 5 Primero, se disolvió 5-hidroxi-1'-{(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona} (86 mg) en N,N-dimetilformamida (4,3 ml), después se le añadieron carbonato potásico (39 mg) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,032 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el pH de la mezcla se ajustó a 7 añadiendo a la misma una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato potásico, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de eso, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 40/60) para obtener 5-hidroxi-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-inazolin-2-il}-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (48 mg).
- 10 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 1,61-1,84 (m, 6H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,49 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,78 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,16 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H).
- 15

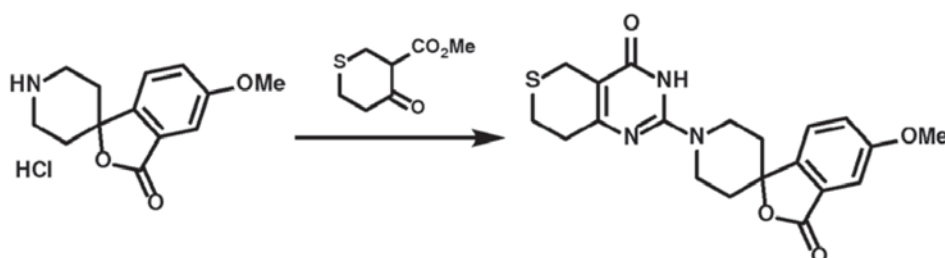
<Etapa b>

- 20 La 5-hidroxi-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (12 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), después se le añadieron carbonato potásico (10 mg) y clorhidrato de cloruro 2-dimetilaminoetilo (4,5 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con 2-butanona. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 50/50). El intermedio obtenido se disolvió en cloruro de metileno (0,5 ml), y se le añadió trifluoroacético (0,2 ml) en enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo = 5/95) para obtener el compuesto del título (6,2 mg).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,60-1,83 (m, 8H), 2,17 (dt, J = 4,7, 13,4Hz, 2H), 2,32-2,38 (m, 8H), 2,48 (t, J = 6,1Hz, 2H), 2,77 (t, J = 5,5Hz, 2H), 3,44 (t, J = 12,2Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H).
- 30 EM (IEN) m/z: 439 [M+H]⁺.

- 35 (Ejemplo 4)

5-metoxi-1'-{(4-oxo-3,5,7,8-tetrahidro-4H-tiopirano[4,3-d] pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona} (Compuesto diana de prueba 98)

[Producto quím. 54]



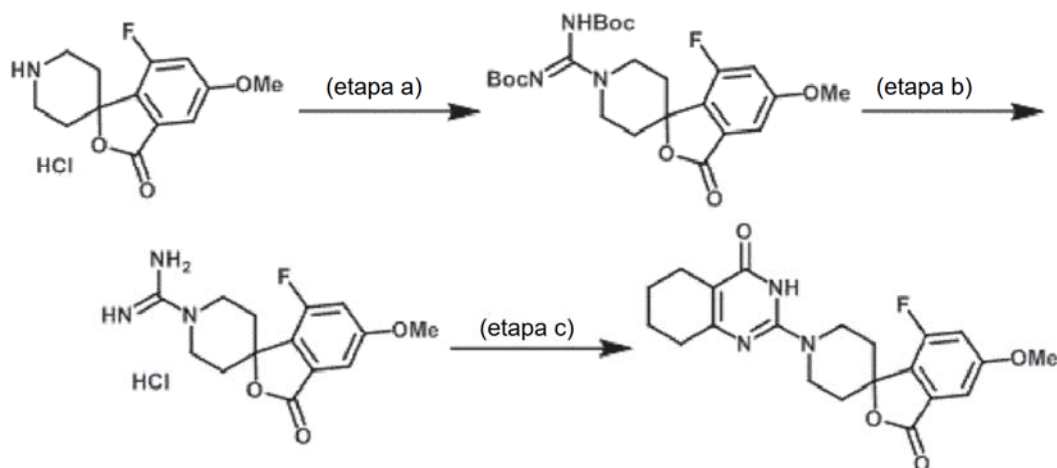
Se añadieron trietilamina (0,25 ml) y clorhidrato de 1-amidinopirazol (99 mg) a una suspensión de clorhidrato de 5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (121 mg) en acetonitrilo (4,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (4 ml), después se le añadieron éster de 4-oxotetrahidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo éster (0,082 ml) y una solución al 20 % de etóxido sódico etanol (0,47 ml) y la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (103 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,79 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,16 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 2,77-2,87 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,55-4,64 (m, 2H), 4,24-7,30 (m, 2H), 7,32-3,39 (m, 1H), 11,77 (m a, 1H).
EM (IEN) m/z: 400 [M+H]⁺.

(Ejemplo 5)

7-fluoro-5-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona
(Compuesto diana de prueba 106)

[Producto quím. 55]



<Etapa a>

Primero, se disolvió clorhidrato de 7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (32 mg) en acetonitrilo (1,1 ml), después se le añadieron trietilamina (0,047 ml) y N-*tert*-butiloxycarbonil-N'-*tert*-butiloxycarbonil-1H-pirazolo-1-carboximidamida (41 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 20/80 a 50/50) para obtener N-*tert*-butiloxycarbonil-N'-*tert*-butiloxycarbonil-7-fluoro-5-metoxi-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboximidamida (32 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,51 (m, 18H), 1,73 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,44-2,62 (m, 2H), 10,22 (s a, 1H), 3,44 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,92 (dd, J = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

<Etapa b>

Una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano se añadió a la N-*terc*-butiloxicarbonil-N'-*terc*-butiloxicarbonil-7-fluoro-5-metoxi-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboximidamida (32 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se le añadieron acetato de etilo y n-hexano y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de 7-fluoro-5-metoxi-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboximidamida (18 mg). EM (IEN) m/z: 294 [M+H]⁺.

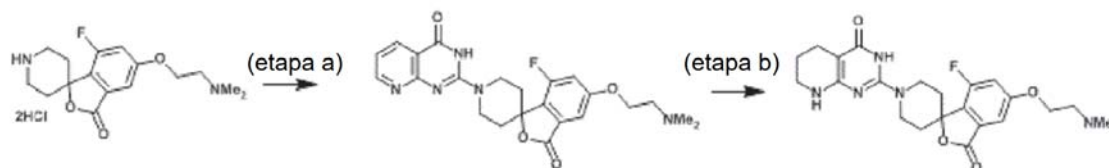
<Etapa c>

Después, se añadieron 2-oxociclohexano etil carboxilato éster (0,06 ml) y una solución al 20 % de etóxido sódico etanol (0,011 ml) a una solución del clorhidrato de 7-fluoro-5-metoxi-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboximidamida (18 mg) en etanol (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se aciduló mediante una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato potásico. Después de eso, el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (14 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,60-1,70 (m, 4H), 1,79 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,11-2,28 (m, 4H), 2,39 (m a, 2H), 3,14 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,43 (m a, 2H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 11,20 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 400 [M+H]⁺.

(Ejemplo 6)

5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 59)

[Producto quím. 56]



<Etapa a>

Primero, se disolvieron diclorhidrato de 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (101 mg) y 2-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (48,1 mg) en etanol (2 ml). Se añadió trietilamina (0,114 ml) a esta solución, y la mezcla se calentó a 150 °C durante 30 minutos mediante un aparato de reacción de microondas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se agitó durante una noche con el resultado de que precipitó un sólido. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó tres veces con etanol (0,5 ml), y después se secó calentándose a presión reducida para obtener 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (79,6 mg).

RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81-1,95 (m, 2H), 2,18-2,36 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,14-3,32 (m, 4H), 4,49 (s a, 2H), 4,55-4,70 (m, 2H), 7,12-7,28 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 8,27 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,68 (dd, J = 4,3, 2,0 Hz, 1H). EM (IEN) m/z: 454 [M+H]⁺.

<Etapa b>

La 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (68,6 mg) se suspendió en metanol (2 ml) y además, se le añadieron tetrahidrofurano (2 ml) y ácido clorhídrico 2 M (0,227 ml). A continuación, se le añadió óxido de platino (IV) (4 mg) y la mezcla obtenida se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. El óxido de platino se filtró con celite y el filtrado se lavó con metanol y se concentró y se secó para obtener un producto en bruto (76,6 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (cloroformo/metanol = 98/2) para obtener el compuesto del título (50,2 mg).

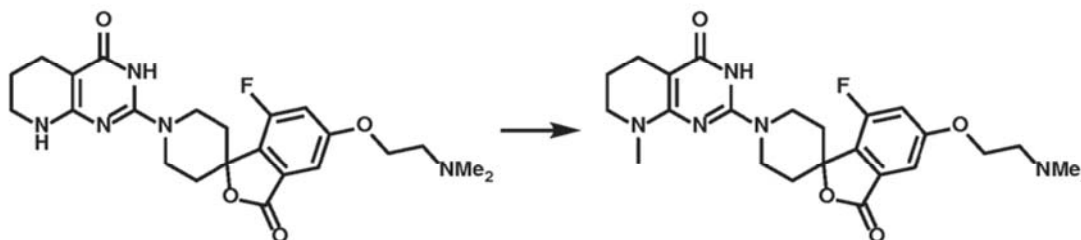
RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61-1,88 (m, 4H), 2,07-2,32 (m, 10H), 2,59-2,71 (m, 2H), 3,03-3,21 (m, 4H), 4,18 (s a, 2H), 4,28-4,55 (m, 2H), 6,45 (s a, 1H), 7,21-7,38 (m, 2H), 10,41 (s a, 1H).

EM (IEN) m/z: 458 [M+H]⁺.

(Ejemplo 7)

5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 60)

[Producto quím. 57]



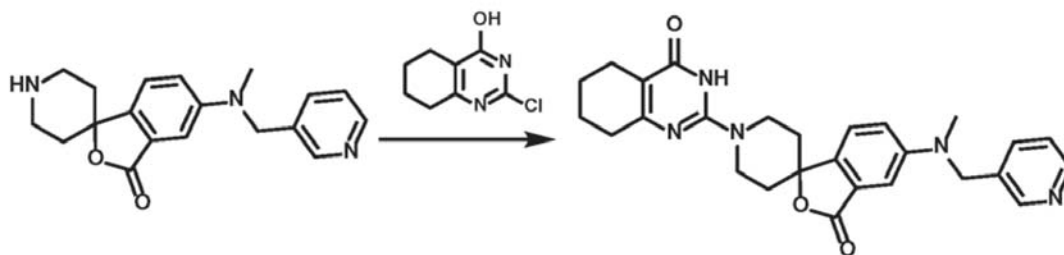
Primero, se suspendió 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (21,0 mg) en 1,2-dicloroetano (1 ml), después se le añadieron paraformaldehído (9,2 mg) y ácido acético (0,050 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Se añadió a la misma triacetoxiborohidruro sódico (48,6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la capa acuosa se sometió de nuevo a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó en su totalidad con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 85/15) para obtener el compuesto del título (14,4 mg).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,60-1,89 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,36-2,48 (m, 4H), 2,75 (t a, J = 5,3 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,19-3,43 (m, 4H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,65 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 6,95 (d a, J = 9,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H). EM (IEN) m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 8)

5-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (Compuesto diana de prueba 117)

[Producto quím. 58]



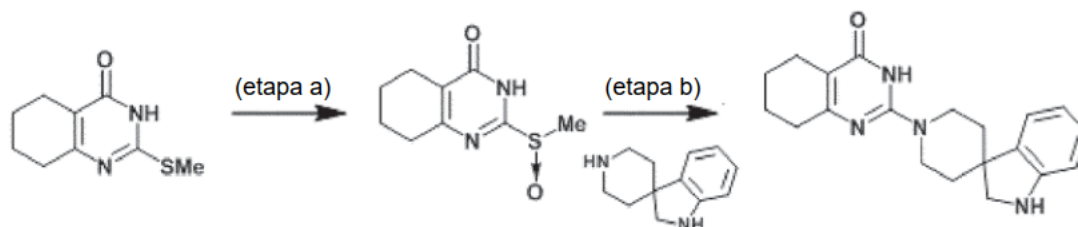
Primero, se disolvió 5-[metil(piridin-3-ilmetil)amino]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (16 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), después se le añadieron 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (11 mg) y N,N-diisopropil etilamina (0,049 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 95/5). Después de eso, se le añadieron etanol y n-hexano y el precipitado generado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (15 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,58-1,83 (m, 6H), 2,14 (td, J = 13,5, 4,7 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,43 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,02 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,48-8,57 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 472 [M+H]⁺.

(Ejemplo 9)

2-(espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 1)

[Producto quím. 59]



<Etapa a>

- 5 Primero, se suspendió 2-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (75 mg) en diclorometano (3 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de cloruro sódico-hielo (a aproximadamente -15°C). Se añadió a la misma ácido metacloroperbenzoico (un contenido de aproximadamente el 70 %, 94 mg) y la mezcla se agitó durante 1,5 a 2 horas en el baño de cloruro sódico-hielo. La formación de la estructura de sulfóxido correspondiente se confirmó mediante CL-EM y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se realizó una operación de adición de 1,2-dimetoxietano al residuo concentrado, disolviendo el residuo y concentrando la mezcla obtenida a presión reducida tres veces para retirar el diclorometano, obteniendo así 2-(metilsulfinil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona.

Este compuesto no se purificó, pero se usó tal cual en una reacción de la siguiente etapa.

15 <Etapa b>

- La 2-(metilsulfinil)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona obtenida anteriormente se disolvió en 1,2-dimetoxietano (2 ml), después se le añadieron espiro[indolin-3,4'-piperidina] (129 mg) y trietilamina (0,080 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido generado se recogió por filtración, se lavó con 1,2-dimetoxietano y después se secó a presión reducida. Se añadió agua (4 ml) al sólido seco, seguido de agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Este sólido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (93 mg).

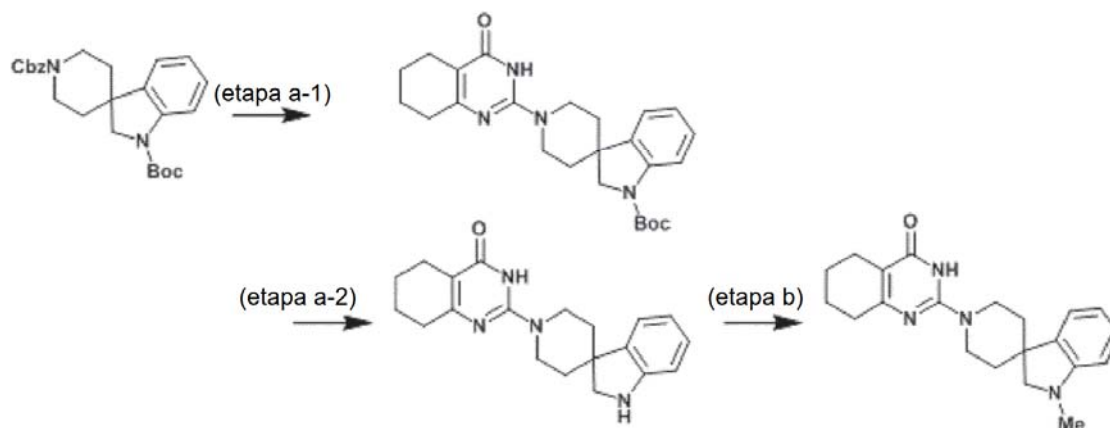
- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,53-1,73 (m, 8H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 6,45-6,57 (m, 2H), 6,87-7,00 (m, 2H), 11,00 (s a, 1H).

- 25 EM (IEN)m/z: 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 10)

- 30 2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 112)

[Producto quím. 60]



<Etapa a-1>

Primero, se disolvió 1'-benciloxicarbonil-1-*terc*-butiloxicarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (587,3 mg) en metanol (10 ml), después se le añadieron paladio al 10 % sobre carbono (74,0 mg) y formiato amónico (263,0 mg) y la mezcla se calentó a reflujo calentándose durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (15 ml), después se le añadieron clorhidrato de 1-amidinopirazol (244,5 mg) y trietilamina (0,581 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido concentrándose la solución de reacción se disolvió en etanol (15 ml), después se le añadieron carboxilato de 2-oxociclohexanoetilo (0,265 mg) y una solución al 21 % de etóxido sódico etanol (1,35 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener 1-*terc*-butiloxicarbonil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina].

<Etapa a-2>

Se añadió cloruro de hidrógeno (solución 4 M de 1,4-dioxano) a la 1-*terc*-butiloxicarbonil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina] obtenida anteriormente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo, seguido de la extracción con un disolvente mezcla de cloroformo y tetrahidrofurano. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener 2-(espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (376,1 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,65-1,71 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,30-4,37 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 11,04 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 337 [M+H]⁺.

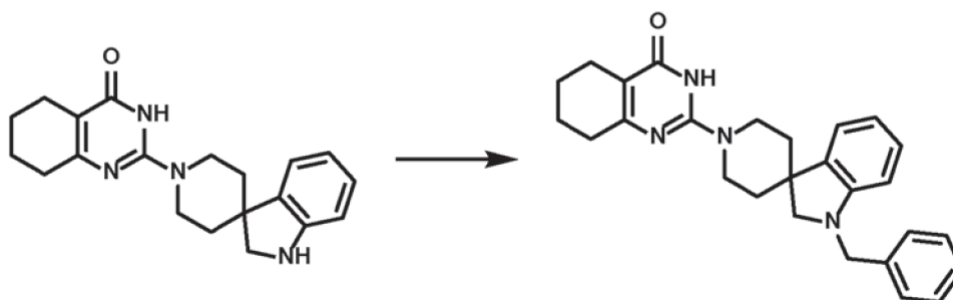
<Etapa b>

La 2-(espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)5,6,7,8-tetrahidro quinazolin-4(3H)-ona (35,5 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml), después se le añadieron yodometano (0,008 ml) y trietilamina (0,018 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (13,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,63-1,97 (m, 8H), 2,32-2,36 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,39-4,45 (m, 2H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 11,95 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 351 [M+H]⁺.

(Ejemplo 11)

2-(1-bencilspiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 23)

[Producto quím. 61]



Primero, se disolvió 2-(espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (25,3 mg) en metanol (1 ml), y después se le añadieron benzaldehído (0,040 ml), ácido acético (0,020 ml) y cianotrihidroborato sódico (20,6 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 minutos. Se añadieron salmuera saturada y

una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de amino-sílice (a base de cloroformo y metanol), se concentró a presión reducida y se secó para obtener

el compuesto del título (31,5 mg).

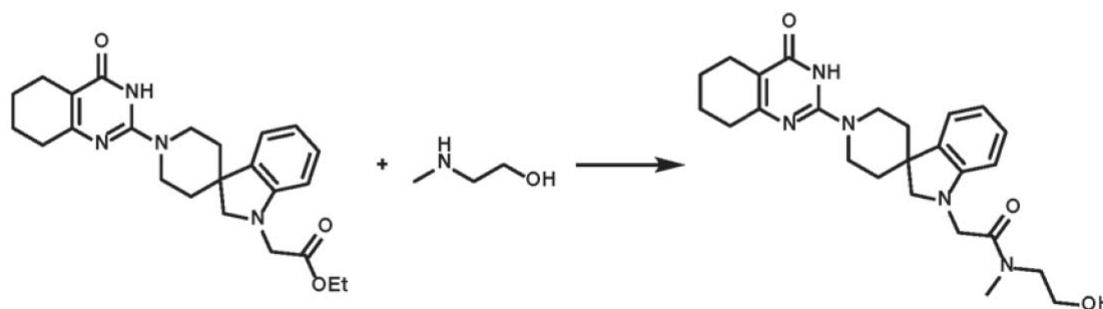
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-2,00 (m, 8H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2H), 2,46 (t a, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95-3,09 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,30-4,42 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,03-7,14 (m, 2H), 7,27-7,40 (m, 5H), 11,85 (s a, 1H).

EM (IEN) m/z: 427 [M+H]⁺.

(Ejemplo 12)

N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il]acetamida
(Compuesto diana de prueba 48)

[Producto quím. 62]



Primero, se disolvió 2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il]acetato de etilo (13,6 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,064 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18,5 horas. A continuación, se añadieron ácido clorhídrico 1 M (0,097 ml), 2-(metilamino)etanol (0,0052 ml) y n hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (21,2 mg) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 15 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0/100 a 10/90) para obtener el compuesto del título (10,3 mg).

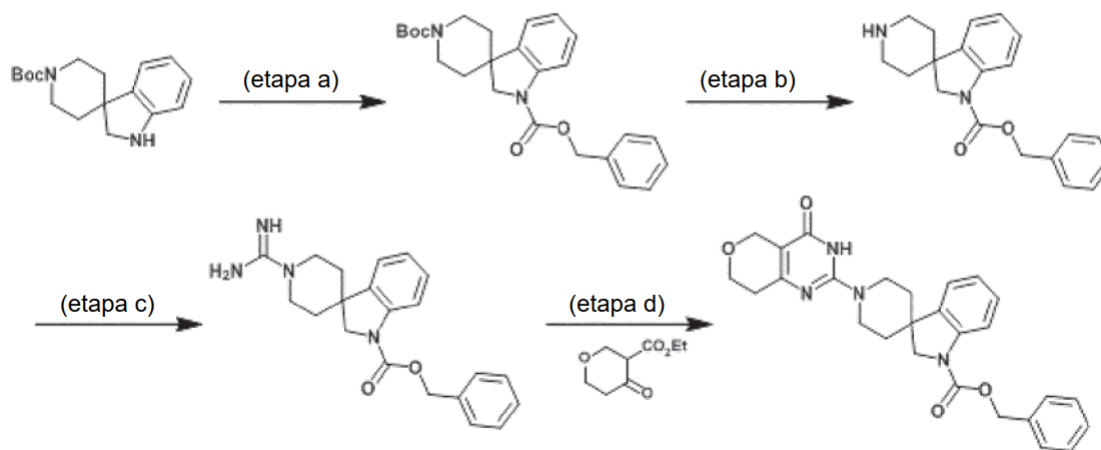
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,62-1,98 (m, 8H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,43-2,52 (m, 2H), 2,97 及 3,15 (2:3) (s, 3H), 2,99-3,11 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 3,50-3,56 及 3,56-3,65 (2:3) (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 2H), 3,98, 4,14 (3:2) (s, 2H), 4,23-4,39 (m, 2H), 6,43-6,51 (m, 1H), 6,63-6,76 (m, 1H), 6,96-7,13 (m, 2H).

EM (IEN) m/z: 452 [M+H]⁺.

(Ejemplo 13)

1'-(4-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-5,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo
(Compuesto diana de prueba 53)

[Producto quím. 63]



<Etapa a>

- 5 Primero, se disolvió 1'-*tert*-butiloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina] (392,4 mg) en diclorometano (5 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, después se le añadieron trietilamina (0,286 ml) y cloroformato de bencilo (solución del 30 al 35 % de tolueno) (0,968 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, después se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/*n*-hexano = 0/100 a 10/90) para obtener 1'-*tert*-butiloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (277,9 mg).
- 10 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (m, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,72-1,88 (m, 2H), 2,87 (t a, J = 12,7 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,13 (d a, J = 11,5 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,27-7,52 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 423 [M+H]⁺.

<Etapa b>

- El 1'-*tert*-butiloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (268,3 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), la mezcla se enfrió a 0 °C, después se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada a la solución de reacción, seguido de cuatro veces de extracción con cloroformo. Después, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (235,2 mg).
- 20 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,78 (d a, J = 14,8 Hz, 2H), 2,12 (td, J = 13,5, 4,3 Hz, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,32 (d a, J = 12,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,99-7,09 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,27-7,50 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 323 [M+H]⁺.

<Etapa c>

- 30 El espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (230,2 mg) se disolvió en acetonitrilo (4,8 ml), después se le añadieron 1-aminopirazol (157,3 mg) y N,N-diisopropil etilamina (0,182 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1'-carbamimidoilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (423,5 mg).
- 35 EM (IEN)m/z: 365 [M+H]⁺.

<Etapa d>

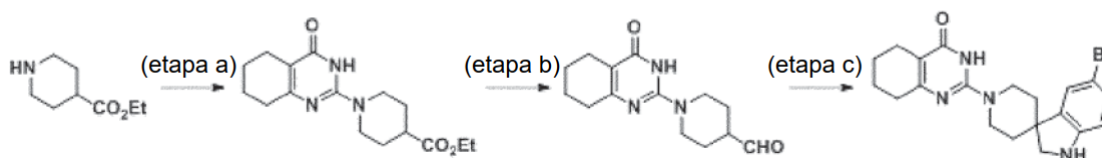
- El 1'-carbamimidoilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-carboxilato de bencilo (53,9 mg) se disolvió en agua destilada (1,2 ml), después se le añadieron 4-oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (46,1 mg) y carbonato potásico (34,7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 142 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para obtener el compuesto del título (16,2 mg).
- 40 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-1,97 (m, 4H), 2,56 (t a, J = 5,4 Hz, 2H), 3,06 (t a, J = 12,6 Hz, 2H), 3,88-3,94 (m,

2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,46-4,59 (m, 2H), 5,28 (s a, 2H), 6,89-7,08 (m, 1H), 7,11 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,32-7,61 (m, 5H), 7,82-8,03 (m, 1H), 11,83 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 473 [M+H]⁺.

(Ejemplo 14)

5 2-(5-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-t etrahydroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 146)

[Producto quím. 64]



10 <Etapa a>

Primero, se disolvió etilcarboxilato de 4-piperidina (1,57 g) en acetonitrilo (50 ml), después se le añadieron clorhidrato de 1-amidinopirazol (1,76 g) y trietilamina (4,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en etanol (50 ml). Después, se le añadieron etilcarboxilato de 2-oxociclohexano (1,9 ml) y una solución al 21 % de etóxido sódico etanol (9,7 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener carboxilato de 1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperidin-4-etilo (2,56 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,66-1,81 (m, 6H), 1,95-2,02 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 3H), 3,00-3,19 (m, 2H), 4,15 (c, J = 7,2Hz, 2H), 4,28-4,35 (m, 2H), 11,37 (s a, 1H).

EM (IEN) m/z: 306 [M+H]⁺.

25 <Etapa b>

El carboxilato de 1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperidin-4-etilo (2,68 g) se disolvió en tetrahydrofurano (50 ml), después se le añadió borohidruro de litio (573,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (50 ml), se le añadió un reactivo de Dess-Martin (4,464 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener 1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (966,5 mg).

EM (IEN) m/z: 262 [M+H]⁺.

40 <Etapa c>

El compuesto del título (31,1 mg) se obtuvo a partir del 1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)piperidin-4-carbaldehído (130,7 mg) y clorhidrato de 4-bromofenilhidrazina (223,5 mg) de la misma manera como en la <Etapa 1> del Ejemplo de referencia 33.

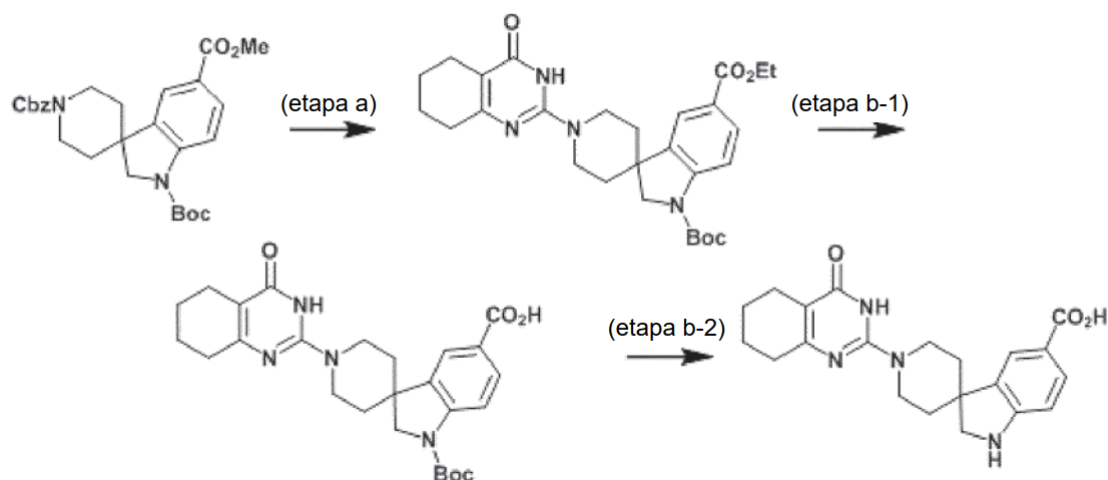
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,64-1,93 (m, 8H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,03-3,11 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,40-4,47 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 12,07 (s a, 1H).

EM (IEN) m/z: 415 [M+H]⁺.

(Ejemplo 15)

50 ácido 1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxílico (Compuesto diana de prueba 151)

[Producto quím. 65]



<Etapa a>

- 5 Primero, se obtuvo carboxilato de 1-*terc*-butiloxycarbonil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-etilo (82,6 mg) a partir de carboxilato de 1'-benciloxycarbonil-1-*terc*-butiloxycarbonilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-metilo (186,2 mg) de la misma manera como en la <Etapa a-1> del Ejemplo 10.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,60 (s, 9H), 1,65-1,81 (m, 6H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,46-2,52 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 4,34 (c, J = 7,1Hz, 2H), 4,54-4,62 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H), 12,05 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 509415 [M+H]⁺.

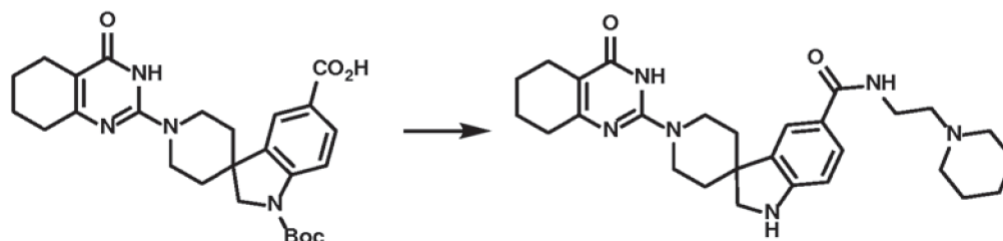
<Etapas b-1 y b-2>

- 15 El carboxilato de 1-*terc*-butiloxycarbonil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidro quinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-etilo (172,3 mg) se disolvió en etanol (3 ml), se le añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 1-(*terc*-butiloxycarbonil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxílico en forma de un producto en bruto. El
- 20 producto en bruto obtenido se disolvió en cloroformo, se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/50) para obtener el compuesto del título (19,6 mg).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,64-1,77 (m, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,29-2,34 (m, 2H), 2,66-2,71 (m, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,36-4,44 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 381 [M+H]⁺.

(Ejemplo 16)

- 30 1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-N-[2-(piperidin-1-il)etil]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida
(Compuesto diana de prueba 152)

[Producto quím. 66]



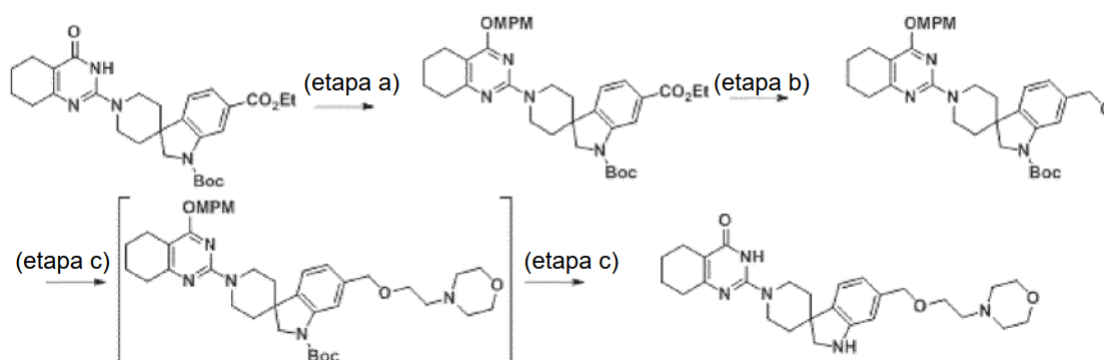
Primero, se disolvió ácido 1-*terc*-butiloxycarbonil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxílico (20,0 mg) en cloroformo, después se le añadieron 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (9,6 mg), dimetilaminopiridina (0,0005 mg), trietilamina (0,007 mg) y 1-(2-aminoetil)piperidina (0,007 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo, se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 90/10) para obtener el compuesto del título (3,9 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,42-1,48 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 8H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 4H), 2,53-2,58 (m, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,08 (s a, 1H), 4,34-4,42 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,6Hz, 1H).
EM (IEN) m/z: 491 [M+H]⁺.

(Ejemplo 17)

2-{6-[(2-morfolinoetoxi)metil]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 168)

[Producto quím. 67]



<Etapa a>

Primero, se disolvió carboxilato de 1-(*terc*-butiloxycarbonil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-etilo (451,6 mg) en N,N-dimetilformamida, después se le añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (0,145 ml) y carbonato potásico (184,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener carboxilato de 1-(*terc*-butiloxycarbonil)-1'-(4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-etilo (338,4 mg).

EM (IEN) m/z: 629 [M+H]⁺.

<Etapa b>

- 5 El carboxilato de 1-(*terc*-butiloxicarbonil)-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6, 7, 8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-etilo (104,0 mg) se disolvió en tetrahidrofurano, después se le añadió tetrahidroborato de litio (10,8 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo. Después, se le añadieron cloruro de ácido metanosulfónico (0,038 ml) y trietilamina (0,069 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener 1-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-(clorometil)-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina] (64,0 mg). EM (IEN) m/z: 605 [M+H]⁺.

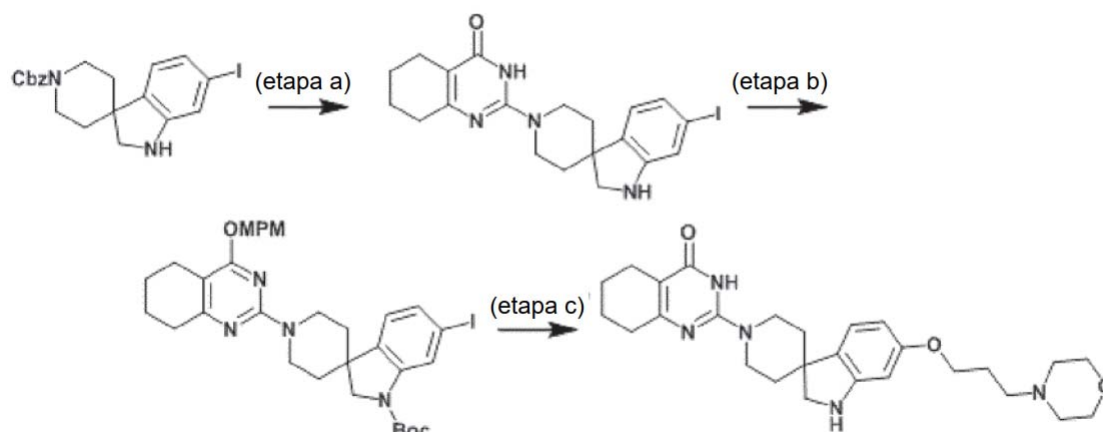
<Etapa c>

- 20 La 1-(*terc*-butiloxicarbonil)-6-(clorometil)-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina] (40,0 mg) se disolvió en tetrahidrofurano, después se le añadieron 4-(2-hidroxietyl)morfolina (0,024 ml) e hidruro sódico (7,9 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo, se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (19,6 mg).
- 30 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 1,63-1,85 (m, 6H), 1,87-1,96 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 6H), 2,61 (t, J = 5,7Hz, 2H), 3,05-3,14 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,59 (t, J = 5,7Hz, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 4,37-4,45 (m, 4H), 6,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 11,93 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 480 [M+H]⁺.

- 35 (Ejemplo 18)

2-[6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (Compuesto diana de prueba 196)

[Producto quím. 68]



40

<Etapa a>

- 45 Primero, se obtuvo 2-(6-yodo-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (725,3 mg) a partir de 1'-benciloxicarbonil-6-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidina] (815,6 mg) de la misma manera como en la <Etapa a-1> del Ejemplo 10.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-1,92 (m, 8H), 2,33-2,38 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,31-4,38 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H).
EM (IEN) m/z : 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 <Etapa b>

La 2-(6-yodo-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona (725,3 mg) se disolvió en cloroformo, después se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,081 ml) y dimetilaminopiridina (19,2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida, después se le añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (0,32 ml) y carbonato potásico (433,6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener 1-*tert*-butiloxicarbonil-6-yodo-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina] (430,6 mg).

20 <Etapa c>

La 1-*tert*-butiloxicarbonil-6-yodo-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina] (20,7 mg) se disolvió en tolueno, después se le añadieron 4-(3-hidroxipropil)morfolina (0,013 ml), carbonato de cesio (14,8 mg), acetato de paladio (0,2 mg) y 5-[di(1-adamantil)fosfino]-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol (1,0 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo, después se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (15,3 mg).

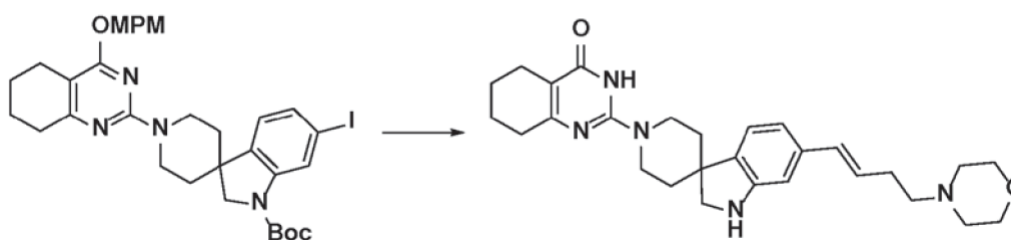
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,64-1,98 (m, 10H), 2,33-2,38 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 8H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,28-4,35 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 11,20 (s a, 1H).

EM (IEN) m/z : 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo 19)

(E)-2-[6-(4-morfolino-buta-1-eno-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona
(Compuesto diana de prueba 197)

[Producto quím. 69]

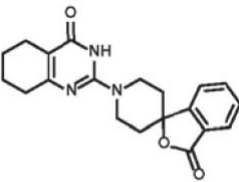
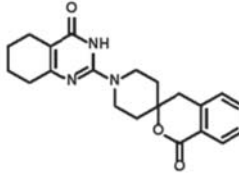
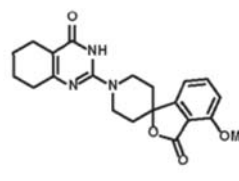
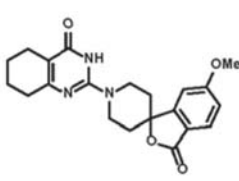


Primero, se disolvió 1-*tert*-butiloxicarbonil-6-yodo-1'-{4-[(4-metoxibencil)oxi]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il}espiro[indolin-3,4'-piperidina] (44,6 mg) en 1,4-dioxano, después se le añadieron 4-(3-buten-1-il)morfolina (27,7 mg), carbonato potásico (18,1 mg) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (aducto de diclorometano) (5,3 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo calentándose durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo, después se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 10/90) para obtener el compuesto del título (24,6 mg).

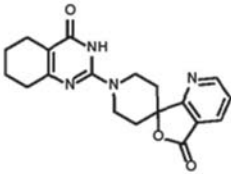
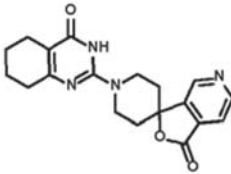
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-1,94 (m, 10H), 2,28-2,54 (m, 12H), 3,06-3,16 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 4H), 4,21-4,29 (m, 2H), 6,67-6,68 (m, 1H), 6,70-6,73 (m, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H).
EM (IEN) m/z: 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Los compuestos (compuestos diana de prueba) del Ejemplo 20 al Ejemplo 389 presentados a continuación en las Tablas 37 a 103 se obtuvieron cada uno de acuerdo con una combinación de algunos métodos entre los métodos usados en los Ejemplos descritos anteriormente y sus métodos aplicados así como los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados usando materiales tales como reactivos disponibles comercialmente, compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados, y los intermedios en los Ejemplos descritos anteriormente.

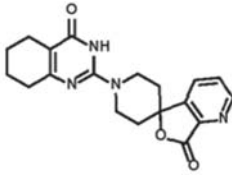
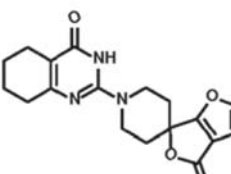
[Tabla 37]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ^1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
20	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 88)	1,56-1,74 (m, 6H), 2,16-2,28 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,13 Hz, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,82-7,85 (m, 1H), 11,14 (s a, 1H).	DMSO-d6	352 $[\text{M}+\text{H}]^+$
21	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1-ona	 (Compuesto diana de prueba 92)	1,57-1,82 (m, 8H), 2,23 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 4,00 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 11,08 (s a, 1H).	CDCl_3	366 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22	4-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 93)	1,56-1,71 (m, 6H), 2,07-2,19 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,14 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 11,13 (s a, 1H).	DMSO-d6	382 $[\text{M}+\text{H}]^+$
23	6-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 94)	1,56-1,71 (m, 6H), 2,16-2,30 (m, 4H), 2,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,50 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 11,04 (s a, 1H).	DMSO-d6	382 $[\text{M}+\text{H}]^+$

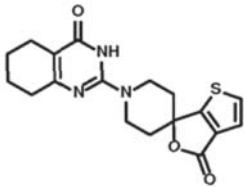
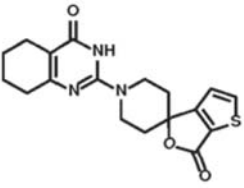
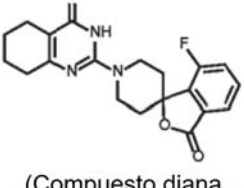
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
24	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-5H-espiro[furo [3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-ona	 (Compuesto diana de prueba 5)	1,53-1,86 (m, 6 H), 2,24-2,56 (m, 6 H), 3,49-3,61 (m, 2 H), 4,55 (m, 2 H), 7,50 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,84 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1 H), 12,05 (s a, 1 H).	CDCl ₃	353 [M+H] ⁺
25	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1H-espiro[furo [3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1-ona	 (Compuesto diana de prueba 2)	1,75-1,93 (m, 4 H), 1,94-2,01 (m, 2H), 2,41-2,53 (m, 4H), 2,70-2,77 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 2 H), 4,51-4,53 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1 H), 8,88 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 1,1 Hz, 1H).	CD ₃ OD	353 [M+H] ⁺

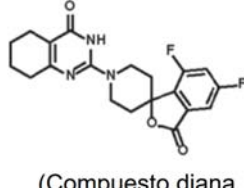
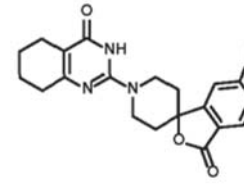
[Tabla 38]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
26	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-7H-espiro[furo [3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ona	 (Compuesto diana de prueba 76)	1,61-1,78 (m, 4 H), 1,78-1,88 (m, 2 H), 2,22 (dt, J = 13,4, 4,8 Hz, 2 H), 2,32 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,48 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,40-3,54 (m, 2 H), 4,64 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 2 H), 7,58 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,93 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1 H), 12,24 (s a, 1H).	CDCl ₃	353 [M+H] ⁺
27	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-4H-espiro[furo [3,4-b]furan-6,4'-piperidin]-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 95)	1,64-1,79 (m, 4H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 14,0, 10,0, 4,2 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (ddd, J = 13,8, 10,3, 2,9 Hz, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 6,64 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 12,02 (s a, 1H).	CDCl ₃	342 [M+H] ⁺

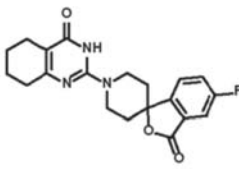
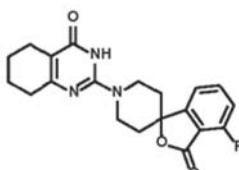
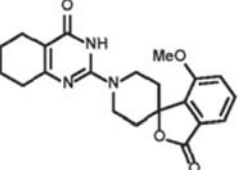
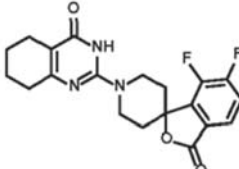
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
28	1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-4'H-espiro[piperidin-4,6'-tieno [2,3-c]furan]-4'-ona	 (Compuesto diana de prueba 96)	1,63-1,79 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 2H), 2,36 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 2,49 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 13,9, 10,2, 3,3 Hz, 1H), 4,25 (dt, J = 14,3, 4,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H).	CDCI ₃	358 [M+H] ⁺
29	1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-6'H-espiro[piperidin-4,4'-tieno [2,3-c]furan]-6'-ona	 (Compuesto diana de prueba 97)	1,65-1,80 (m, 4H), 1,91 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,09-2,22 (m, 2H), 2,36 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 2H), 7,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 11,36 (s a, 1H).	CDCI ₃	358 [M+H] ⁺
30	7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 99)	1,63-1,85 (m, 6H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,42-2,53 (m, 4H), 3,43 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,59 (m, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,74 (s a, 1H).	CDCI ₃	370 [M+H] ⁺

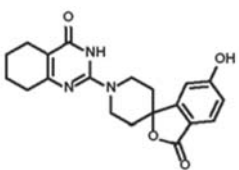
[Tabla 39]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
31	5,7-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 100)	1,62-1,84 (m, 6H), 2,32-2,51 (m, 6H), 3,40 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 4,64 (dd, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 7,13 (td, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 11,88 (s a, 1H).	CDCI ₃	388 [M+H] ⁺
32	6-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 101)	1,65-1,85 (m, 6H), 2,17 (td, J = 13,5, 4,8 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39-3,51 (m, 2H), 4,59 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H), 11,66 (s a, 1H).	CDCI ₃	370 [M+H] ⁺

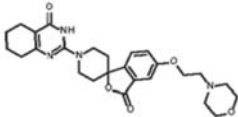
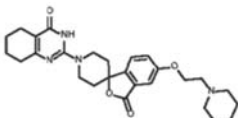
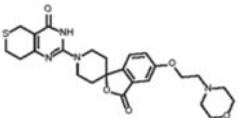
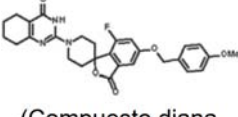
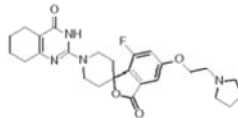
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
33	5-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 102)	1,62-1,83 (m, 6H), 2,19 (td, J = 13,4, 4,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 11,74 (s, 1H).	CDCl ₃	370 [M+H] ⁺
34	4-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 103)	1,61-1,86 (m, 6H), 2,19 (td, J = 13,5, 4,7 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,68 (td, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 11,65 (s a, 1H).	CDCl ₃	370 [M+H] ⁺
35	7-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 104)	1,61-1,80 (m, 6H), 2,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61 (td, J = 13,6, 4,8 Hz, 2H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,51-4,63 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H).	CDCl ₃	382 [M+H] ⁺
36	4,5-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 105)	1,66-1,88 (m, 6H), 2,34-2,52 (m, 6H), 3,42 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,39 (ddd, J = 9,8, 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 5,0 Hz, 1H), 11,55 (s a, 1H).	CDCl ₃	388 [M+H] ⁺

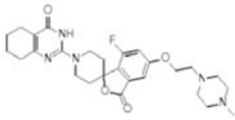
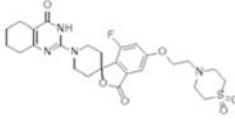
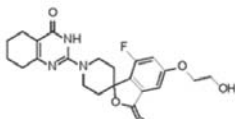
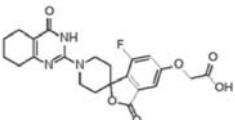
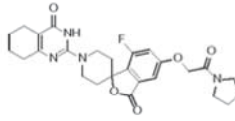
[Tabla 40]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
37	6-hidroxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 107)	1,56-1,72 (m, 6H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,15 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 4,45 (m a, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,70 (s a, 1H), 11,13 (s a, 1H).	DMSO-d ₆	368 [M+H] ⁺

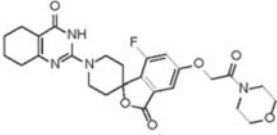
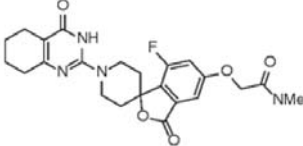
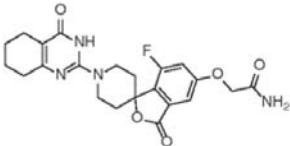
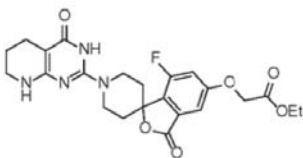
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
38	5-(2-morfolinoetoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 108)	1,68 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,71-1,80 (m, 4H), 2,17 (td, J = 13,4, 4,5 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,44 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,72-3,79 (m, 4H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺
39	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-5-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 109)	1,35 - 1,87 (m, 14H), 2,16 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,58 (m a, 2H), 2,89 (m a, 2H), 3,36 - 3,52 (m, 2H), 4,21 (m a, 2H), 4,46-4,60 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 11,40 (m a, 1H).	CDCl ₃	479 [M+H] ⁺
40	5-(2-morfoloetoxi)-1'-(4-oxo-3,5,7,8-tetrahydro-4H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 110)	1,78 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 2,15 (td, J = 13,5, 4,6 Hz, 2H), 2,66-2,93 (m, 8H), 3,09 (m a, 2H), 3,39-3,51 (m, 4H), 4,84 (m a, 4H), 4,29 (m a, 2H), 4,52-4,70 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H).	CDCl ₃	499 [M+H] ⁺
41	7-fluoro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 111)	1,66-1,82 (m, 6H), 2,32-2,52 (m, 6H), 3,40 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,58 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,92-6,99 (m, 3H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 11,44 (s a, 1H).	CDCl ₃	506 [M+H] ⁺
42	7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-5-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 72)	1,65 - 1,91 (10 H, m), 2,27 - 2,54 (6 H, m), 2,57 - 2,71 (4 H, m), 2,94 (2 H, t a, J = 5,6 Hz), 3,39 (2 H, t a, J = 12,5 Hz), 4,17 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 4,64 (2 H, d a, J = 12,9 Hz), 6,95 (1 H, dd, J = 10,6, 2,0 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCl ₃	483 [M+H] ⁺

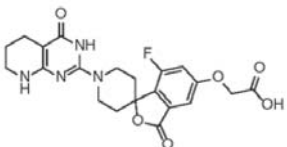
[Tabla 41]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
43	7-fluoro-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 73)	1,61 - 1,84 (6 H, m), 2,27 - 2,38 (6 H, m), 2,38 - 2,67 (11 H, m), 2,84 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,39 (2 H, t a, J = 12,7 Hz), 4,15 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 4,63 (2 H, d a, J = 12,9 Hz), 6,93 (1 H, dd a, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCI3	512 [M+H] ⁺
44	5-[2-(1,1-dioxidomorfolino)etoxi]-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 74)	1,66 - 1,84 (6 H, m), 2,29 - 2,54 (6 H, m), 2,99 - 3,12 (6 H, m), 3,12 - 3,19 (4 H, m), 3,39 (2 H, t a, J = 12,7 Hz), 4,15 (2 H, t, J = 5,1 Hz), 4,65 (2 H, d a, J = 12,5 Hz), 6,92 (1 H, dd a, J = 10,6, 2,0 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCI3	547 [M+H] ⁺
45	7-fluoro-5-(2-hidroxietoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 61)	1,58 - 1,71 (4 H, m), 1,79 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 2,08 - 2,30 (4 H, m), 2,34 - 2,43 (2 H, m), 3,15 (2 H, t, J = 12,9 Hz), 3,68 - 3,76 (2 H, m), 4,13 (2 H, t a, J = 4,6 Hz), 4,45 (2 H, d a, J = 12,5 Hz), 4,93 (1 H, s a), 7,24 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz), 11,19 (1H, s a)	DMSO-d6	430 [M+H] ⁺
46	ácido 2-[[7-fluoro-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi}acético	 (Compuesto diana de prueba 75)	1,58 - 1,72 (4 H, m), 1,81 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 2,08 - 2,31 (4 H, m), 2,34 - 2,45 (2 H, m), 3,15 (2 H, t, J = 12,2 Hz), 4,45 (2 H, d a, J = 11,9 Hz), 4,88 (2H, s), 7,21 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz)	DMSO-d6	444 [M+H] ⁺
47	7-fluoro-5-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 77)	1,59 - 1,96 (10 H, m), 2,08 - 2,33 (4 H, m), 2,34 - 2,45 (2 H, m), 3,07 - 3,30 (4 H, m), 3,40 - 3,52 (2 H, m), 4,45 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 4,93 (2 H, s), 7,23 (1 H, s a), 7,27 - 7,35 (1 H, m), 11,22 (1H, s a)	DMSO-d6	497 [M+H] ⁺

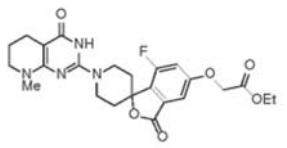
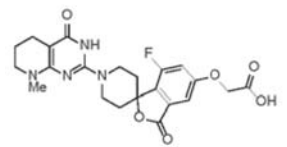
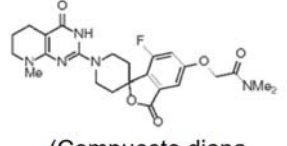
[Tabla 42]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
48	7-fluoro-5-(2-morfolino-2-oxoetoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 78)	1,66 - 1,85 (6 H, m), 2,30 - 2,51 (6 H, m), 3,39 (2 H, t a, J = 12,5 Hz), 3,49 - 3,60 (2 H, m), 3,62 - 3,77 (6 H, m), 4,63 (2 H, d a, J = 12,5 Hz), 4,79 (2 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 11,98 (1H, s a)	CDCl ₃	513 [M+H] ⁺
49	2-[[7-fluoro-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]-N, N-dimetilacetamida	 (Compuesto diana de prueba 79)	1,66 - 1,87 (6 H, m), 2,28 - 2,53 (6 H, m), 3,01 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,38 (2 H, t a, J = 12,5 Hz), 4,65 (2 H, d a, J = 12,5 Hz), 4,80 (2 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 12,15 (1H, s a)	CDCl ₃	471 [M+H] ⁺
50	2-[[7-fluoro-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]acetamida	 (Compuesto diana de prueba 80)	1,59 - 1,71 (4 H, m), 1,80 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 2,08 - 2,30 (4 H, m), 2,34 - 2,46 (2 H, m), 3,14 (2 H, t, J = 12,9 Hz), 4,45 (2 H, d a, J = 13,2 Hz), 4,61 (2 H, s), 7,23 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,32 (1 H, dd, J = 11,2, 2,0 Hz), 7,46 (1 H, s a), 7,64 (1H, s a)	DMSO-d ₆	443 [M+H] ⁺
51	2-[[7-fluoro-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 81)	1,33 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,67 - 1,87 (4 H, m), 2,32 - 2,46 (4 H, m), 3,24 - 3,40 (4 H, m), 4,29 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,54 - 4,67 (3 H, m), 4,69 (2 H, s), 6,99 (1 H, dd, J = 9,9, 2,0 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCl ₃	473 [M+H] ⁺

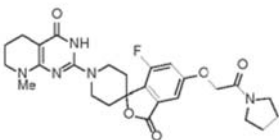
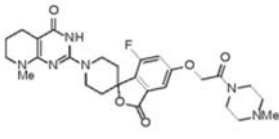
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
52	ácido 2-[[7-fluoro-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]acético	 (Compuesto diana de prueba 82)	1,62 - 1,83 (4 H, m), 2,05 - 2,21 (2 H, m), 2,27 (2 H, t a, J = 5,9 Hz), 3,04 - 3,20 (4 H, m), 4,40 (2 H, d a, J = 12,5 Hz), 4,88 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 7,21 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 10,9, 2,0 Hz)	DMSO-d6	445 [M+H] ⁺

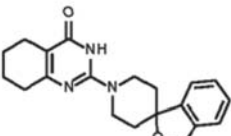
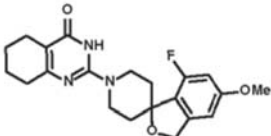
[Tabla 43]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
53	2-[[7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 83)	1,33 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,66 - 1,88 (4 H, m), 2,33 - 2,51 (4 H, m), 3,07 (3 H, s), 3,16 - 3,45 (4 H, m), 4,29 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,59 - 4,68 (2 H, m), 4,69 (2 H, s), 6,98 (1H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCl3	487 [M+H] ⁺
54	ácido 2-[[7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]acético	 (Compuesto diana de prueba 84)	1,69 - 1,87 (4 H, m), 2,06 - 2,25 (2 H, m), 2,32 (2 H, t a, J = 6,1 Hz), 3,00 (3 H, s), 3,06 - 3,27 (4 H, m), 4,46 (2 H, d a, J = 13,2 Hz), 4,88 (2 H, s), 7,21 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, dd, J = 11,2, 2,0 Hz)	DMSO-d6	459 [M+H] ⁺
55	2-[[7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida	 (Compuesto diana de prueba 85)	1,67 - 1,89 (4 H, m), 2,32 - 2,49 (4 H, m), 3,01 (3 H, s), 3,07 (6 H, s), 3,19 - 3,42 (4 H, m), 4,66 (2 H, d a, J = 11,9 Hz), 4,79 (2 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCl3	486 [M+H] ⁺

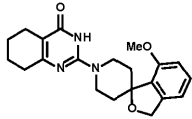
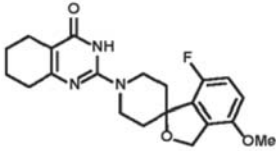
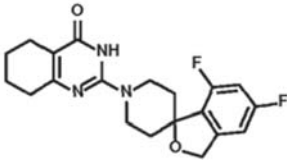
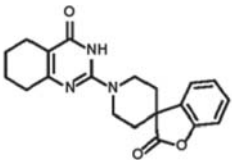
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
56	7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-5-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 86)	1,69 - 1,96 (6 H, m), 1,98 - 2,11 (2 H, m), 2,32 - 2,48 (4 H, m), 3,07 (3 H, s), 3,21 - 3,42 (4 H, m), 3,47 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,54 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 4,59 - 4,69 (2 H, m), 4,70 (2 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 2,0 Hz)	CDCl ₃	512 [M+H] ⁺
57	7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetoxi]-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 87)	1,67 - 1,90 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,36 - 2,52 (8 H, m), 3,07 (3 H, s), 3,21 - 3,46 (4 H, m), 3,47 - 3,55 (2 H, m), 3,62 - 3,71 (2 H, m), 4,63 (2 H, d a, J = 11,2 Hz), 4,78 (2 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,14 (1 H, m, J = 2,0 Hz)	CDCl ₃	541 [M+H] ⁺

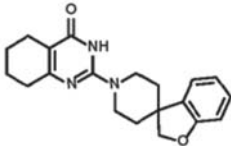
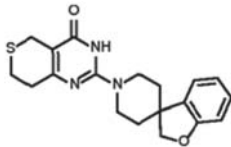
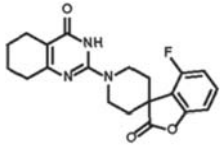
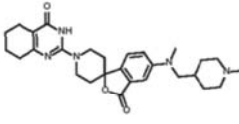
[Tabla 44]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
58	2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 64)	1,57-1,71 (m, 6 H), 1,80-1,92 (m, 2 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 4,29-4,41 (m, 2 H), 5,00 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 4 H), 11,02 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	338 [M+H] ⁺
59	2-(7-fluoro-5-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 113)	1,57-1,75 (m, 6H), 1,94 (td, J = 13,1, 4,5 Hz, 2H), 2,22-2,26 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 2H), 3,11 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,33 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,27 (s a, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,04 (s a, 1H).	DMSO-d ₆	386 [M+H] ⁺

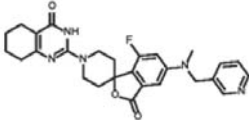
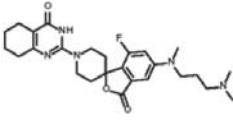
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
60	2-(7-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona		1,53-1,70 (m, 6H), 2,13-2,28 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,32 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 10,99 (s a, 1H).	DMSO-d6	368 [M+H] ⁺
61	2-(7-fluoro-4-metoxi-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 114)	1,57-1,70 (m, 4H), 1,74 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,96 (td, J = 13,2, 4,5 Hz, 2H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 2H), 3,11 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,33 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 11,06 (s a, 1H).	DMSO-d6	368 [M+H] ⁺
62	2-(5,7-difluoro-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 115)	1,54-1,70 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,96 (td, J = 13,1, 4,4 Hz, 1,7H), 2,03-2,15 (m, 0,3H), 2,24 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,32-2,34 (m, 1,7H), 2,34-2,46 (m, 0,3H), 3,11 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 11,6 Hz, 0,3H), 4,34 (d, J = 11,9 Hz, 1,7H), 5,07 (s, 2H), 7,06-7,16 (m, 2H), 11,05 (s a, 1H). Se observó como una mezcla de tautómeros con una relación de 7:3.	DMSO-d6	374 [M+H] ⁺
63	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8 - hexahidroquinazolin-2-il)-2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 62)	1,57-1,73 (m, 4 H), 1,83-2,00 (m, 4 H), 2,22-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 3,99-4,10 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 2 H), 7,34-7,40 (m, 1 H), 7,60-7,68 (m, 1 H), 11,16 (s a, 1 H).	DMSO-d6	352 [M+H] ⁺

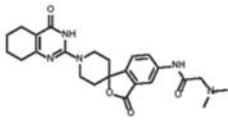
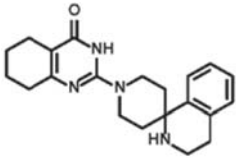
[Tabla 45]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
64	2-(2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 63)	1,58-1,72 (m, 6 H), 1,73-1,86 (m, 2 H), 2,21- 2,29 (m, 2 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 2,94-3,10 (m, 2 H), 4,22- 4,35 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,73-6,80 (m, 1 H), 6,80-6,87 (m, 1 H), 7,08-7,15 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 11,05 (s a, 1 H).	DMSO-d6	338 [M+H] ⁺
65	2-(2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-7,8-dihidro-3H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4 (5H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 65)	1,79 - 2,00 (4 H, m), 2,76 - 2,90 (4 H, m), 3,32 - 3,46 (2 H, m), 3,52 (2 H, s), 4,27 - 4,40 (2 H, m), 5,12 (2 H, s), 7,07 - 7,14 (1 H, m), 7,22 - 7,33 (3 H, m).	CDCl3- CD3OD	356 [M+H] ⁺
66	4-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 116)	1,61-1,80 (m, 4H), 2,00 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 2,29-2,41 (m, 4H), 2,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 4,32 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 6,87 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H).	CDCl3	370 [M+H] ⁺
67	5-{metil[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 118)	1,28-1,42 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 9H), 1,88 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,26 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	CDCl3	492 [M+H] ⁺

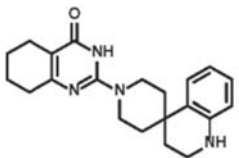
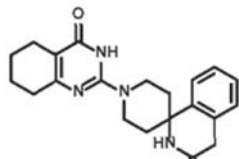
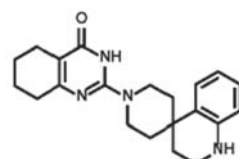
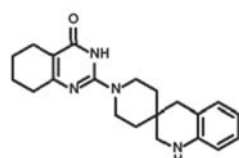
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
68	7-fluoro-5-[metil (piridin-3-ilmetil) amino]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 119)	1,62-1,80 (m, 6H), 2,31-2,41 (m, 4H), 2,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,39 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 11,26 (s a, 1H).	CDCl ₃	490 [M+H] ⁺
69	5-[[3-(dimetilamino) propil](metil amino)-7-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona	 (Compuesto diana de prueba 120)	1,64-1,82 (m, 8H), 2,23 (s, 6H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 4H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,34-3,49 (m, 4H), 4,47-4,57 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 12,8, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,12 (s a, 1H).	CDCl ₃	484 [M+H] ⁺

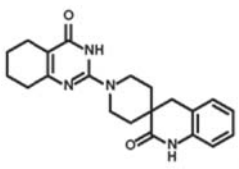
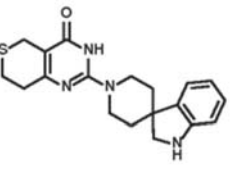
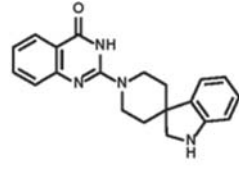
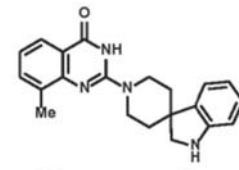
[Tabla 46]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
70	2-(dimetilamino)-N-3-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-5-il) acetamida	 (Compuesto diana de prueba 121)	1,54-1,72 (m, 6H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 8H), 2,35-2,43 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,83 (s a, 1H).	DMSO-d ₆	484 [M+H] ⁺
71	2-(3,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-1,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 66)	1,58 - 1,86 (m, 6 H), 2,09 (td, J = 13,4, 4,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,40 (m, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 2,78 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 2 H), 3,30 - 3,44 (m, 2 H), 4,33 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 7,03 - 7,25 (m, 4 H)	CDCl ₃	351 [M+H] ⁺

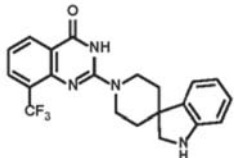
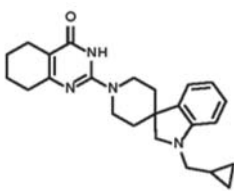
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
72	2-(2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 67)	1,49 - 1,70 (m, 6 H), 1,77 - 1,93 (m, 4 H), 2,19 - 2,28 (m, 2 H), 2,31 - 2,40 (m, 2 H), 3,00 - 3,18 (m, 4 H), 4,17 (d a, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,67 (s a, 1 H), 6,41 - 6,48 (m, 2 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H)	DMSO-d6	351 [M+H] ⁺
73	2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolin-1,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 68)	1,55 - 1,81 (m, 6 H), 1,90 - 2,08 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 2 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,56 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,26 (d a, J = 14,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,28 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H)	DMSO-d6	365 [M+H] ⁺
74	2-(2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 69)	1,52 - 1,72 (m, 6 H), 1,73 - 1,89 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 2,32 - 2,41 (m, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 3,16 (t a, J = 11,9 Hz, 2 H), 4,18 (d a, J = 14,2 Hz, 2 H), 6,87 - 6,94 (m, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 10,19 (s a, 1 H), 10,98 (s a, 1 H)	DMSO-d6	365 [M+H] ⁺
75	2-(2',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 70)	1,26 - 1,44 (m, 4 H), 1,55 - 1,69 (m, 4 H), 2,19 - 2,27 (m, 2 H), 2,30 - 2,39 (m, 2 H), 2,52 - 2,56 (m, 2 H), 2,93 - 3,00 (m, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 4 H), 5,73 (s a, 1 H), 6,38 - 6,46 (m, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 10,95 (s a, 1 H)	CDCl3	351 [M+H] ⁺

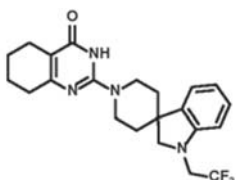
[Tabla 47]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
76	2-(2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,3'-quinolin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 71)	1,20 - 1,49 (m, 2 H), 1,53 - 1,88 (m, 6 H), 2,22 (s a, 2 H), 2,28 - 2,44 (m, 2 H), 2,83 - 2,98 (m, 2 H), 3,43 - 3,61 (m, 2 H), 3,76 (s a, 2 H), 6,79 - 7,03 (m, 2 H), 7,17 (s a, 2 H), 10,12 (s a, 1 H), 11,00 (s a, 1 H)	CDCl ₃	365 [M+H] ⁺
77	2-(espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-7,8-dihidro-3H-tiopirano [4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 3)	1,78 - 1,98 (4 H, m), 2,83 (4 H, dd, J = 10,9, 4,9 Hz), 3,13 (2 H, s), 3,50 - 3,55 (4 H, m), 4,24 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 6,69 - 6,82 (2 H, m), 7,03-7,13 (2 H, m)	CDCl ₃ -CD ₃ OD	355 [M+H] ⁺
78	2-(espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 4)	1,83 - 2,14 (m, 4 H), 3,17 - 3,33 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,52 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,67 - 6,80 (m, 2 H), 7,04 - 7,19 (m, 3 H), 7,38 - 7,47 (m, 1 H), 7,60 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1 H)	CDCl ₃	333 [M+H] ⁺
79	8-metil-2-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 22)	1,87 - 2,12 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 3,24 (t a, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 4,51 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,68 - 6,84 (m, 2 H), 6,99 - 7,15 (m, 3 H), 7,43 - 7,52 (m, 1 H), 7,90 (d a, J = 7,3 Hz, 1 H), 11,22 (s a, 1 H).	CDCl ₃	347 [M+H] ⁺

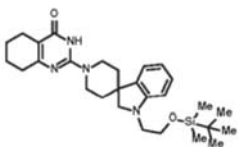
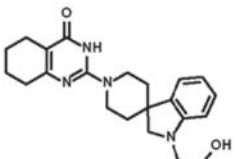
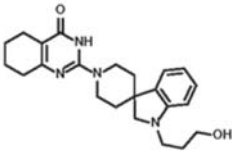
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
80	2-(espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-(trifluorometil)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 6)	1,61 - 1,86 (m, 4 H), 3,07 - 3,23 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 4,43 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 5,54 (s a, 1 H), 6,46 - 6,57 (m, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H), 7,90 - 7,97 (m, 1 H), 8,12 - 8,20 (m, 1 H), 11,60 (s a, 1 H)	DMSO-d6	401 [M+H] ⁺
81	2-[1-(ciclopropilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 7)	0,16 - 0,29 (m, 2 H), 0,49 - 0,62 (m, 2 H), 0,80 - 0,93 (m, 1 H), 1,75 - 2,06 (m, 8 H), 2,33 - 2,42 (m, 2 H), 2,44 - 2,52 (m, 2 H), 3,00 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 4,24 - 4,43 (m, 2 H), 6,47 - 6,54 (m, 1 H), 6,63 - 6,72 (m, 1 H), 6,99 - 7,06 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H)	CDCl3	391 [M+H] ⁺

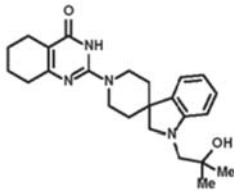
[Tabla 48]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
82	2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 8)	1,49 - 2,10 (m, 8 H), 2,36 (s a, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,48 (s a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,70 (c, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,41 (d a, J = 12,5 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,78 (ddd, J = 8,1, 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,15 (ddd, J = 8,1, 8,1, 1,0 Hz, 1 H)	CDCl3	419 [M+H] ⁺

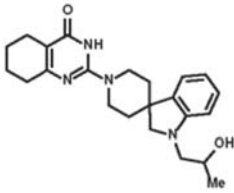
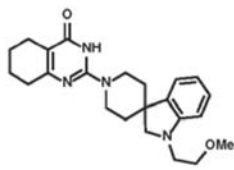
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
83	2-[1-(2- <i>terc</i> -butildimetilsililoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 9)	0,06 (s, 6 H), 0,90 (s, 9 H), 1,65 - 1,77 (m, 4 H), 1,77 - 1,91 (m, 4 H), 2,34 - 2,42 (m, 2 H), 2,45 - 2,51 (m, 2 H), 3,00 - 3,16 (m, 2 H), 3,26 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,21 - 4,34 (m, 2 H), 6,48 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 7,6, 7,4 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H).	CDCl ₃	495 [M+H] ⁺
84	2-[1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 10)	1,72 - 1,99 (m, 8 H), 2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,45 - 2,56 (m, 2 H), 3,13 (t a, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,31 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,36 (d a, J = 14,2 Hz, 2 H), 6,59 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺
85	2-[1-(3-hidroxipropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 11)	1,62 - 2,02 (m, 10 H), 2,35 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,43 - 2,55 (m, 2 H), 3,12 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,40 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,58 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,68 - 6,77 (m, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 7,13 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1 H)	CDCl ₃	395 [M+H] ⁺

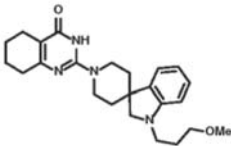
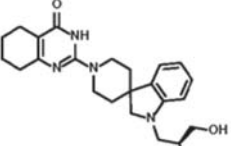
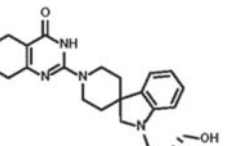
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
86	2-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 12)	1,31 (s, 6 H), 1,65 - 2,05 (m, 8 H), 2,33 - 2,41 (m, 2 H), 2,44 - 2,53 (m, 2 H), 3,03 - 3,17 (m, 2 H), 3,07 (s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 4,36 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 6,58 - 6,64 (m, 1 H), 6,70 - 6,78 (m, 1 H), 7,03 - 7,16 (m, 2 H), 11,27 (s a, 1 H)	CDCl ₃	409 [M+H] ⁺

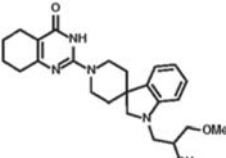
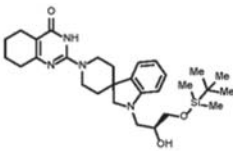
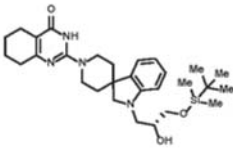
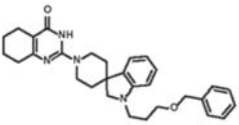
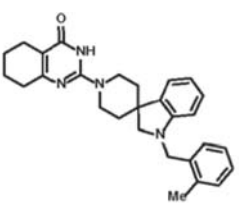
[Tabla 49]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
87	2-[1-(2-hidroxipropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 13)	1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,60 - 2,10 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,48 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,94 - 3,29 (m, 5 H), 3,53 - 3,67 (m, 1 H), 4,02 - 4,14 (m, 1 H), 4,36 - 4,50 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,03 - 7,17 (m, 2 H), 11,94 (s a, 1 H)	CDCl ₃	395 [M+H] ⁺
88	2-[1-(2-metoxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 14)	1,45 - 2,01 (m, 8 H), 2,27 - 2,43 (m, 2 H), 2,43 - 2,56 (m, 2 H), 3,10 (t a, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,27 - 3,37 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,45 (s, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 4,37 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,3, 7,6 Hz, 1 H), 11,35 (s a, 1 H)	CDCl ₃	395 [M+H] ⁺

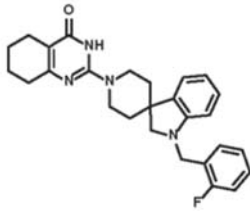
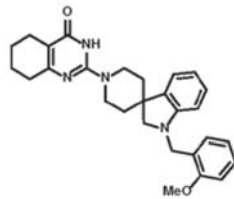
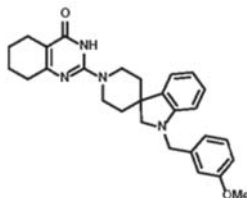
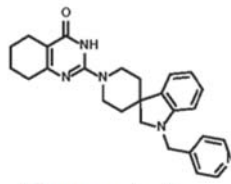
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
89	2-[1-(3-metoxipropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 15)	1,59 - 2,06 (m, 10 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 2 H), 3,10 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,22 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,36 (s, 2 H), 3,47 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,42 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,62 - 6,71 (m, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 11,87 (s a, 1 H)	CDCl ₃	409 [M+H] ⁺
90	(S)-2-[1-(2,3-dihidroxiopropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 16)	1,60 - 2,06 (m, 8 H), 2,30 - 2,42 (m, 2 H), 2,44 - 2,56 (m, 2 H), 3,00 - 3,20 (m, 3 H), 3,24 - 3,43 (m, 2 H), 3,47 - 3,70 (m, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 4,30 - 4,45 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,08 - 7,17 (m, 1 H)	CDCl ₃	411 [M+H] ⁺
91	(R)-2-[1-(2,3-dihidroxiopropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 17)	1,54 - 2,08 (m, 8 H), 2,27 - 2,41 (m, 2 H), 2,41 - 2,57 (m, 2 H), 2,96 - 3,20 (m, 3H), 3,20 - 3,42 (m, 2 H), 3,45 - 3,71 (m, 3 H), 3,73 - 3,90 (m, 1H), 3,94 - 4,10 (m, 1H), 4,27 - 4,47 (m, 2 H), 6,57 (d a, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,67 - 6,80 (m, 1 H), 6,96 - 7,22 (m, 2 H)	CDCl ₃	411 [M+H] ⁺

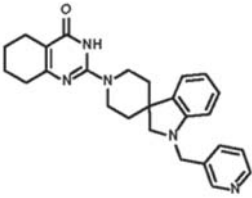
[Tabla 50]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
92	2-[1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 18)	1,60 - 2,03 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,44 - 2,54 (m, 2 H), 3,02 - 3,27 (m, 4 H), 3,35 - 3,56 (m, 4 H), 3,42 (s, 3 H), 4,02 - 4,11 (m, 1 H), 4,43 (d a, J = 12,5 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 1 H), 11,87 (s a, 1 H)	CDCl ₃	425 [M+H] ⁺
93	(S)-2-(1-{3-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxipropil}espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 19)			511 [M+H] ⁺
94	(R)-2-(1-{3-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-2-hidroxipropil}espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 20)			525 [M+H] ⁺
95	2-[1-(3-(benciloxi)propil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 21)	1,61 - 1,98 (m, 10 H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,52 (s a, 2 H), 3,10 (t a, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,25 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 4,41 (d a, J = 12,9 Hz, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,66 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,01 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,10 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,27 - 7,40 (m, 5 H)	CDCl ₃	485 [M+H] ⁺
96	2-[1-(2-metilbencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 24)	1,63 - 2,12 (m, 8 H), 2,26 - 2,34 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 3,01 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,37 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,00 - 7,36 (m, 6 H), 12,06 (s a, 1 H)	CDCl ₃	441 [M+H] ⁺

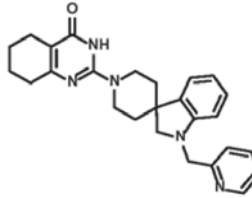
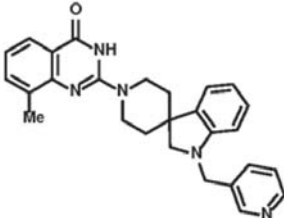
[Tabla 51]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
97	2-[1-(2-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 25)	1,60 - 2,02 (m, 8 H), 2,33 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 3,04 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 4,32 - 4,46 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 6,99 - 7,16 (m, 4 H), 7,20 - 7,41 (m, 2 H), 12,09 (s a, 1 H)	CDCl ₃	445 [M+H] ⁺
98	2-[1-(2-metoxibencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 26)	1,63 - 1,76 (m, 4 H), 1,77-2,11 (m, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 2 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 2,95 - 3,16 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,27 - 4,48 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,62 - 6,74 (m, 1 H), 6,86 - 6,96 (m, 2 H), 7,00 - 7,14 (m, 2 H), 7,23 - 7,43 (m, 2 H), 11,98 (s a, 1 H)	CDCl ₃	457 [M+H] ⁺
99	2-[1-(3-metoxibencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 27)	1,63 - 2,00 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 3,03 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 4,38 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,54 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,68 - 6,75 (m, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, 2 H), 7,02 - 7,14 (m, 2 H), 7,20 - 7,33 (m, 1 H), 11,82 (s a, 1 H)	CDCl ₃	457 [M+H] ⁺
100	2-[1-(piridin-4-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 28)	1,61 - 2,06 (m, 8 H), 2,35 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,47 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,36 - 4,48 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 8,54 - 8,62 (m, 2 H), 12,03 (s a, 1 H)	CDCl ₃	428 [M+H] ⁺

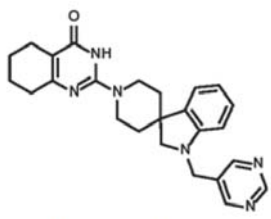
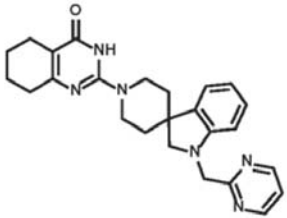
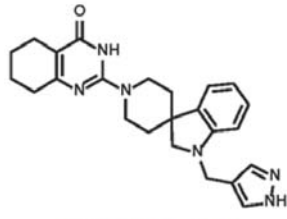
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
101	2-[1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 29)	1,62 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,77 (m, 2 H), 1,81 (d a, J = 13,4 Hz, 2 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 2,33 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,47 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,02 (t a, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,29 (s, 2 H), 4,33 (s, 2H), 4,39 (d a, J = 13,7 Hz, 2 H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 7,6, 7,3 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1 H), 7,68 (d a, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,52 - 8,57 (m, 1 H), 8,58 - 8,64 (m, 1 H), 11,91 (s a, 1 H)	CDCl ₃	428 [M+H] ⁺

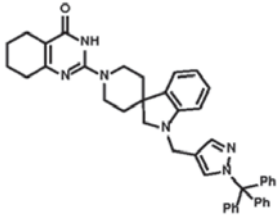
[Tabla 52]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
102	2-[1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 30)	1,59 - 2,07 (m, 8 H), 2,29 - 2,40 (m, 2 H), 2,45 - 2,54 (m, 2 H), 3,07 (t a, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 4,39 (d a, J = 13,8 Hz, 2H), 4,47 (s, 2 H), 6,49 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,65 - 6,78 (m, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 1 H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,60 (d a, J = 4,6 Hz, 1 H)	CDCl ₃	428 [M+H] ⁺
103	8-metil-2-[1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 31)	1,85 - 1,97 (m, 2 H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,10 - 3,29 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,52 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,72 - 6,80 (m, 1 H), 7,01 - 7,17 (m, 3 H), 7,31 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H), 8,55 - 8,61 (m, 1 H), 8,63 - 8,67 (m, 1 H), 11,61 (s a, 1 H)	CDCl ₃	438 [M+H] ⁺

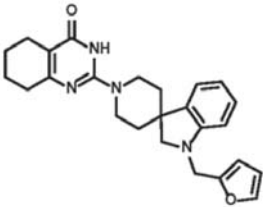
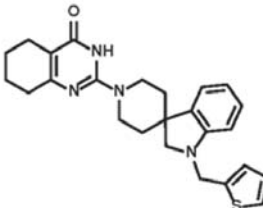
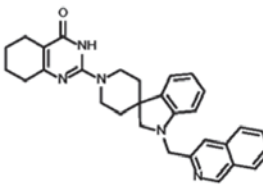
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
104	2-[1-(pirimidin-5-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 32)	1,65 - 2,06 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,47 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,96 - 3,11 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,42 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,79 (ddd, J = 7,4, 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,06 - 7,18 (m, 2 H), 8,76 (s, 2 H), 9,19 (s, 1 H), 12,08 (s a, 1 H)	CDCl ₃	429 [M+H] ⁺
105	2-[1-(pirimidin-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 33)	1,61 - 1,79 (m, 4 H), 1,79 - 2,10 (m, 4 H), 2,35 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,48 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,00-3,15 (m, 2 H), 3,60 - 3,71 (m, 2 H), 4,41 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 4,58 - 4,65 (m, 2 H), 4,65 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 7,20 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 2 H)	CDCl ₃	429 [M+H] ⁺
106	2-{1-[(1 H-pirazol-3-il)metil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 34)	1,52 - 1,81 (m, 8 H), 2,16 - 2,30 (m, 2 H), 2,30 - 2,45 (m, 2 H), 2,92 - 3,06 (m, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 4,05 - 4,18 (m, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 6,50 - 6,61 (m, 2 H), 6,84 - 6,99 (m, 2 H), 7,34-7,53 (m, 2H)	CD ₃ OD	417 [M+H] ⁺

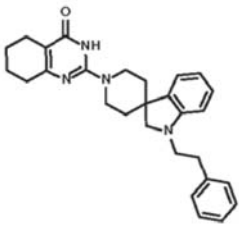
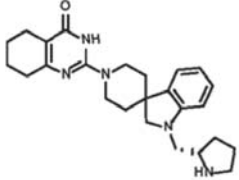
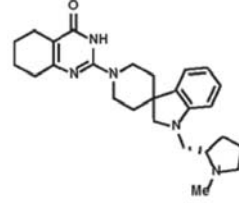
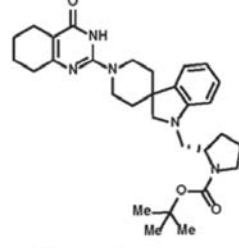
[Tabla 53]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
107	2-{1-[(1-tritil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 35)	1,51- 1,98 (m, 8 H), 2,30 - 2,38 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 2 H), 3,01 (t a, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,21 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 4,35 - 4,45 (m, 2 H), 6,55 (d a, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 - 6,73 (m, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 7,20 (m, 7 H), 7,20 - 7,35 (m, 10 H), 7,58 (s, 1 H), 11,84 (s a, 1 H)	CDCl ₃	659 [M+H] ⁺

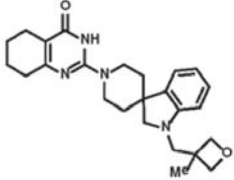
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
108	2-[1-(furan-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 36)	1,60 - 2,01 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,41- 2,54 (m, 2 H), 3,06 (t a, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,36 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 4,40 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,22 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,32 (dd, J = 3,1, 1,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,72 (ddd, J = 7,7, 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,00 - 7,07 (m, 1 H), 7,12 (ddd, J = 7,9, 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1 H), 11,84 (s a, 1 H)	CDCI3	417 [M+H] ⁺
109	2-[1-(tiofen-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 37)	1,56 - 2,00 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,42 - 2,53 (m, 2 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 4,37 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,73 (ddd, J = 7,7, 7,3, 1,0 Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 7,04 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,13 (ddd, J = 7,9, 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 11,72 (s a, 1 H)	CDCI3	433 [M+H] ⁺
110	2-[1-(isoquinolin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 38)	1,60 - 2,05 (m, 8 H), 2,34 (t a, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,46 (t a, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,94-3,10 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 2 H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H), 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 7,79 - 7,82 (m, 1 H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 11,84 (s a, 1 H)	CDCI3	478 [M+H] ⁺

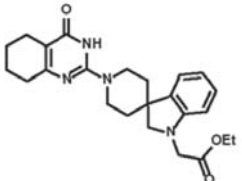
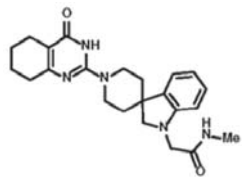
[Tabla 54]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
111	2-(1-feniletil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 39)	1,62 - 1,97 (m, 8 H), 2,35 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,43 - 2,61 (m, 2 H), 2,91 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 4,40 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,50 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,68 (td, J = 7,9, 0,8 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 1 H), 7,18 - 7,47 (m, 5 H), 11,82 (s a, 1 H)	CDCl ₃	441 [M+H] ⁺
112	((S)-2-(1-(pirrolidin-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 40)	1,41 - 1,53 (m, 1 H), 1,60-1,99 (m, 11 H), 2,35 (t a, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,47 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,89 - 2,96 (m, 1 H), 2,99 - 3,20 (m, 5 H), 3,35 - 3,39 (m, 1 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H), 4,33 - 4,44 (m, 2 H), 6,52 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,09 (ddd, J = 7,8, 7,7, 1,0 Hz, 1 H)	CDCl ₃	420 [M+H] ⁺
113	(S)-2-[1-(1-metilpirroNdin-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 41)	1,54 - 1,96 (m, 12 H), 2,32 - 2,39 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 2 H), 2,46 (s, 3H), 2,92 - 2,98 (m, 1 H), 2,99 - 3,19 (m, 5 H), 3,27 - 3,35 (m, 1 H), 3,36 - 3,46 (m, 2 H), 4,33 - 4,42 (m, 2 H), 6,51 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 11,66 (s a, 1 H)	CDCl ₃	434 [M+H] ⁺
114	2-[(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	 (Compuesto diana de prueba 42)	1,48, 1,53 (5 : 4) (s, 9 H), 1,64 - 2,02 (m, 12 H), 2,31 - 2,39 (m, 2 H), 2,44 - 2,55 (m, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 2 H), 3,16 - 3,54 (m, 6 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 4,43 (d a, J = 12,7 Hz, 2 H), 6,49 - 6,62 (m, 1 H), 6,61 - 6,73 (m, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 12,00 (s a, 1 H)	CDCl ₃	520 [M+H] ⁺

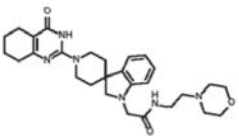
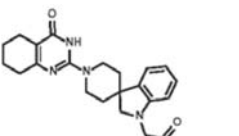
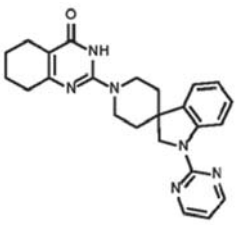
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
115	2-{1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 43)	1,41 (s, 3 H), 1,64 - 1,86 (m, 6 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 2,35 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,48 (t a, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 4,35 - 4,42 (m, 2 H), 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,59 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,67 - 6,75 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J = 7,7, 7,3, 1,0 Hz, 1 H), 012,11 (s a, 1 H)	CDCl ₃	421 [M+H]

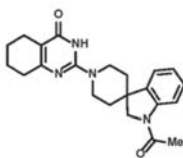
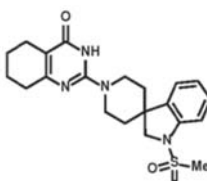
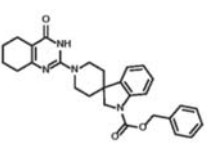
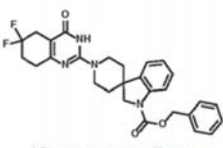
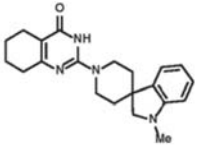
[Tabla 55]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
116	2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 44)	1,22 - 1,45 (m, 3 H), 1,71 - 2,01 (m, 8 H), 2,32 - 2,43 (m, 2 H), 2,43 - 2,60 (m, 2 H), 3,01 - 3,17 (m, 2 H), 3,51 - 3,64 (m, 2 H), 3,91 - 4,03 (m, 2 H), 4,20 (t a, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,30 - 4,52 (m, 2 H), 6,36 - 6,52 (m, 1 H), 6,67 - 6,79 (m, 1 H), 7,01 - 7,18 (m, 2 H).	CDCl ₃	423 [M+H] ⁺
117	Metil-2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetamida	 (Compuesto diana de prueba 45)	1,60 - 2,05 (m, 8 H), 2,36 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,49 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,88 (d, J = 4,9 Hz, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 4,43 (d a, J = 13,5 H z, 2 H), 6,49 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,63 - 6,73 (m, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H).	CDCl ₃	408 [M+H] ⁺

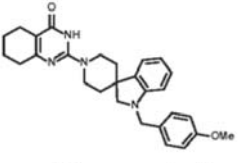
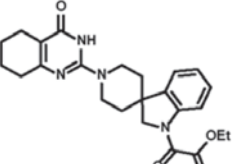
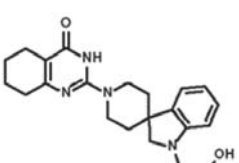
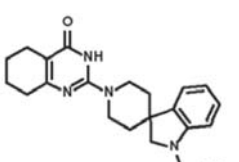
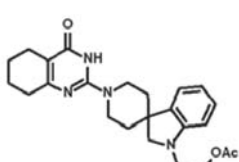
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
118	N-(2-morfolinoetil)-2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetamida	 (Compuesto diana de prueba 46)	1,60 - 2,08 (m, 8 H), 2,29 - 2,40 (m, 6 H), 2,40 - 2,55 (m, 4 H), 3,05 - 3,19 (m, 2 H), 3,36 - 3,55 (m, 8 H), 3,74 (s, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 6,44 - 6,49 (m, 1 H), 6,77 - 6,88 (m, 1 H), 7,08 - 7,16 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H)	CDCl ₃	254 [M+H] ²⁺
119	N-(2-hidroxietil)-2-[1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetamida	 (Compuesto diana de prueba 47)	1,53 - 2,09 (m, 8 H), 2,27 - 2,42 (m, 2 H), 2,42 - 2,59 (m, 2 H), 3,12 (t a, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,36 - 3,57 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 4,39 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 6,52 (d a, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,72 - 6,97 (m, 1 H), 7,03 - 7,21 (m, 2H).	CDCl ₃	438 [M+H] ⁺
120	2-[1-(pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 49)	1,61 - 1,91 (m, 6 H), 2,02 (td, J = 13,1, 4,1 Hz, 2 H), 2,34 (t a, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,48 (t a, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,09 - 3,23 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 4,57 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,96 - 7,05 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 12,02 (s a, 1 H)	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺

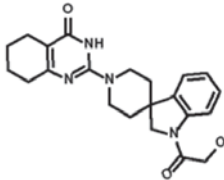
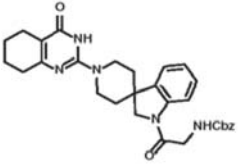
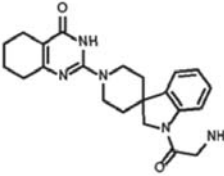
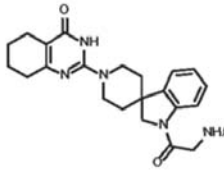
[Tabla 56]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
121	2-(1-acetilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 50)	1,55-1,82 (m, 8 H), 2,15-2,30 (m, 4 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 4,10 (s, 2 H), 4,28-4,42 (m, 2 H), 6,88-7,05 (m, 1 H), 7,12-7,20 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 8,00-8,10 (m, 1 H), 11,05 (s a, 1H).	DMSO-d6	379 [M+ H] ⁺
122	2-{1-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 51)	1,59-1,82 (m, 8 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,42 (m, 2 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,93 (s, 2 H), 4,30-4,40 (m, 2 H), 7,01-7,09 (m, 1 H), 7,20-7,33 (m, 3 H), 11,03 (s a, 1 H).	DMSO-d6	415 [M+ H] ⁺
123	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-5,4'-piperidin]-1-carboxilato de bencilo	 (Compuesto diana de prueba 52)	1,50 - 1,84 (4 H, m), 1,84 - 2,08 (4 H, m), 2,35 (2 H, t a, J = 5,8 Hz), 2,47 (2 H, t a, J = 5,9 Hz), 3,03 (2 H, t a, J = 12,4 Hz), 3,93 - 4,07 (2 H, m), 4,48 (2 H, d a, J = 13,5 Hz), 5,30 (2 H, s a), 6,97 - 7,05 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 - 7,25 (1 H, m), 7,28 - 7,51 (6 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 2,0 Hz).	CDCl3	471 [M+ H]
124	1'-(6,6-difluoro-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-5,4'-piperidin]-1-carboxilato de bencilo	 (Compuesto diana de prueba 54)	1,73 - 2,04 (m, 4 H), 2,08 - 2,34 (m, 2 H), 2,60 - 2,79 (m, 2 H), 2,79 - 2,90 (m, 2 H), 2,98 - 3,21 (m, 2 H), 3,93 - 4,14 (m, 2 H), 4,46 - 4,67 (m, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 7,29 - 7,61 (m, 5 H), 7,83 - 8,05 (m, 1 H), 12,08 (s a, 1 H)	CDCl3	507 [M+ H] ⁺
125	2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 122)	1,63-1,97 (m, 8 H), 2,32-2,36 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 3,07-3,16 (m, 2 H), 3,30 (s, 2H), 4,39-4,45 (m, 2 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,01-7,04 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 11,95 (s a, 1 H).	CDCl3	351 [M+ H] ⁺

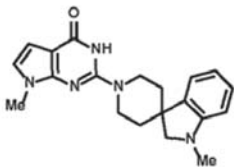
[Tabla 57]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
126	2-(1-(4-metoxibencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 123)	1,64-1,96 (m, 8 H), 2,31-2,36 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,97-3,06 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 6,53-6,57 (m, 1 H), 6,67-6,72 (m, 1 H), 6,85-6,90 (m, 2 H), 7,02-7,05 (m, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 7,23-7,27 (m, 2 H), 11,74 (s a, 1 H).	CDCI3	457 [M+H] ⁺
127	2-oxo-2-(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il) acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 124)	1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,63-1,84 (m, 6 H), 1,94-2,64 (m, 2 H), 2,30-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,51 (m, 2 H), 2,98-3,08 (m, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 4,41, (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,50-4,57 (m, 2 H), 7,14-7,23 (m, 2 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 8,21-8,24 (m, 1 H), 12,16 (s a, 1 H).	CDCI3	437 [M+H] ⁺
128	ácido 2-oxo-2-(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)-acético	 (Compuesto diana de prueba 125)	1,59-1,72 (m, 6 H), 1,77-1,86 (m, 2 H), 2,23-2,28 (m, 2 H), 2,37-2,42 (m, 2 H), 2,93-3,03 (m, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H).	DMSO-d6	409 [M+H] ⁺
129	N,N-dimetil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 126)	1,65-1,82 (m, 6 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,95 (s, 6 H), 3,05-3,13 (m, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,11-7,14 (m, 1 H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 11,61 (s a, 1 H).	CDCI3	408 [M+H] ⁺
130	2-oxo-2-(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il) acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 127)	1,64-1,84 (m, 6 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,99-3,08 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,53-4,61 (m, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 8,19-8,24 (m, 1 H), 11,23 (s a, 1 H).	CDCI3	437 [M+H] ⁺

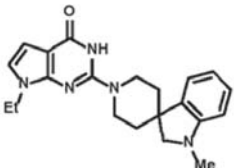
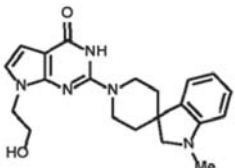
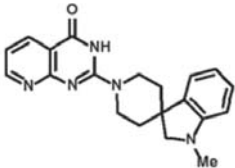
[Tabla 58]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
131	2-(1-(2-hidroxiacetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 128)	1,60-1,71 (m, 6 H), 1,74-1,83 (m, 2 H), 2,23-2,28 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,24-4,28 (m, 2 H), 4,32-4,40 (m, 2 H), 4,85-4,89 (m, 1 H), 7,01-7,05 (m, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 7,27-7,31 (m, 1 H), 8,07-8,11 (m, 1 H), 11,07 (s a, 1 H).	DMSO-d6	395 [M+H] ⁺
132	2-(1-(2-benciloxicarbonil aminoacetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 129)	1,65-1,81 (m, 6 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,98-3,07 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,15-4,19 (m, 2 H), 4,49-4,56 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,85 (s a, 1 H), 7,08-7,13 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 1 H), 7,24-7,29 (m, 1 H), 7,30-7,41 (m, 5 H), 8,17-8,22 (m, 1 H), 11,69 (s a, 1 H).	CDCl3	528 [M+H] ⁺
133	2-(1-glicilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 130)	1,59-1,71 (m, 6 H), 1,74-1,83 (m, 2 H), 2,23-2,29 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,98-3,07 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 4,32-4,40 (m, 2 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,27-7,30 (m, 1 H), 8,08-8,12 (m, 1 H).	DMSO-d6	394 [M+H] ⁺
134	N-(2-oxo-2-(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)etil)acetamida	 (Compuesto diana de prueba 131)	1,60-1,71 (m, 6 H), 1,75-1,84 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H), 2,24-2,29 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 3,00-3,09 (m, 2 H), 4,09-4,14 (m, 4 H), 4,32-4,41 (m, 2 H), 7,01-7,06 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 8,04-8,08 (m, 1 H), 8,12-8,16 (m, 1 H), 11,07 (s a, 1 H).	DMSO-d6	436 [M+H] ⁺

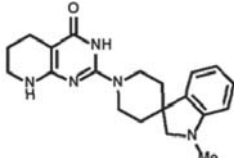
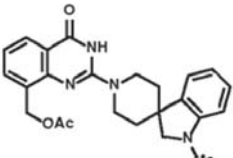
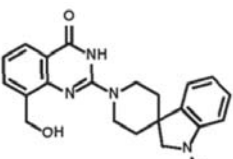
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
135	7-metil-2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 132)	1,82-1,89 (m, 2 H), 1,95-2,03 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 6,45 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,02-7,05 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 10,98 (s a, 1 H).	CDCl ₃	350 [M+H] ⁺

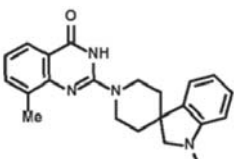
[Tabla 59]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
136	7-etil-2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-3,7-dihidro-4H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 133)	1,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,81-1,88 (m, 2 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 3,14-3,23 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 4,04 (c, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 4,33-4,41 (m, 2 H), 6,46 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,60 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,02-7,05 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 10,95 (s a, 1 H).	CDCl ₃	364 [M+H] ⁺
137	7-(hidroxietil)-2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il) pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 134)	1,83-1,90 (m, 2 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,92-3,97 (m, 2 H), 4,16-4,20 (m, 2 H), 4,24-4,32 (m, 2 H), 4,44 (s a, 1 H), 6,43-6,45 (m, 1 H), 6,50-6,53 (m, 1 H), 6,57 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,01-7,05 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 11,06 (s a, 1 H).	CDCl ₃	380 [M+H] ⁺
138	2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il) pirido[2,3-d] pirimidin-4-ona (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 135)	1,88-2,06 (m, 4 H), 2,83 (s, 3 H), 3,29-3,39 (m, 4 H), 4,63-4,71 (m, 2 H), 6,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,69-6,74 (m, 1 H), 7,01-7,08 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 8,26-8,31 (m, 1 H), 8,74-8,78 (m, 1 H), 11,63 (s a, 1 H).	CDCl ₃	348 [M+H] ⁺

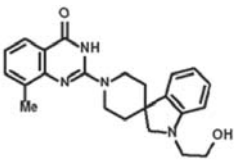
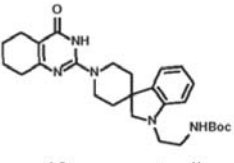
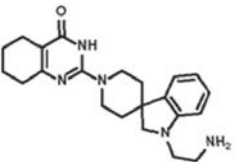
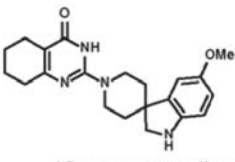
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
139	2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 136)	1,75-1,94 (m, 6 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,27-3,32 (m, 4 H), 4,33-4,40 (m, 2 H), 4,70 (s a, 1 H), 6,49-6,52 (m, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,00-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 11,41 (s a, 1 H).	CDCl ₃	352 [M+H] ⁺
140	(2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il)macetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 137)	1,88-1,94 (m, 2 H), 1,96-2,05 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,21-3,31 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 4,49-4,56 (m, 2 H), 5,48 (s, 2 H), 6,51-6,55 (m, 1 H), 6,69-6,74 (m, 1 H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 7,09-7,17 (m, 2 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,98-8,01 (m, 1 H), 11,54 (s a, 1 H).	CDCl ₃	419 [M+H] ⁺
141	8-(hidroximetil)-2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)quinazolin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 138)	1,90-2,08 (m, 4 H), 2,82 (s, 3 H), 3,24-3,35 (m, 4 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 6,52-6,56 (m, 1 H), 6,70-6,75 (m, 1 H), 7,04-7,17 (m, 3 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,93-7,97 (m, 1 H), 11,60 (s a, 1 H).	CDCl ₃	377 [M+H] ⁺

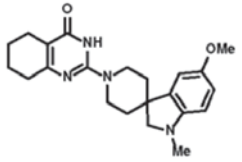
[Tabla 60]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
142	8-metil-2-(1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 139)	1,88- 1,94 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,21-3,30 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 6,70-6,75 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 2 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,89- 7,93 (m, 1 H), 10,79 (s a, 1 H).	CDCl ₃	361 [M+H] ⁺

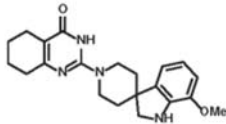
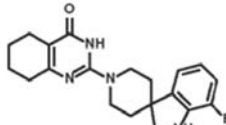
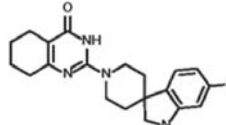
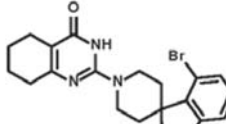
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
143	2-(1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metilquinazolin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 140)	1,87-1,94 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,18-3,28 (m, 2 H), 3,30-3,36 (m, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,84-3,89 (m, 2 H), 4,51-4,58 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,72-6,77 (m, 1 H), 7,01-7,09 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 11,66 (s a, 1 H).	CDCl ₃	390 [M+H] ⁺
144	2-[1-(2- <i>tert</i> -butiloxycarbonil aminoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 141)	1,44 (s, 9 H), 1,65-1,96 (m, 8 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,21-3,26 (m, 2 H), 3,35-3,42 (m, 4 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 4,75 (s a, 1 H), 6,50-6,54 (m, 1 H), 6,68-6,73 (m, 1 H), 7,00-7,04 (m, 1 H), 7,08-7,14 (m, 1 H), 11,22 (s a, 1 H).	CDCl ₃	480 [M+H] ⁺
145	2-[1-(2-aminoetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 142)	1,63-1,84 (m, 6 H), 1,88-1,98 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,96 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,06-3,15 (m, 2 H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 6,67-6,72 (m, 1 H), 7,01-7,04 (m, 1 H), 7,08-7,13 (m, 1 H).	CDCl ₃	380 [M+H] ⁺
146	2-(5-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 143)	1,63-1,95 (m, 8 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 6,59-6,68 (m, 3 H), 11,98 (s a, 1 H).	CDCl ₃	368 [M+H] ⁺

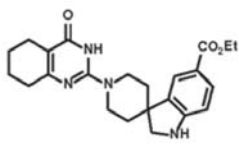
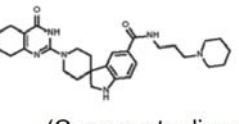
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
147	2-(5-metoxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 144)	1,65-1,95 (m, 8 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,06-3,15 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 6,46 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,65-6,71 (m, 2 H), 12,03 (s a, 1 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺

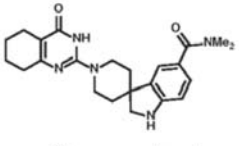
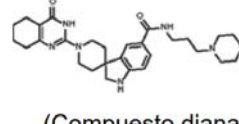
[Tabla 61]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
148	2-(7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 145)	1,65 - 2,02 (m, 8 H) 2,35 - 2,53 (m, 4 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,15 - 4,27 (m, 2 H) 6,66 - 6,79 (m, 3 H)	CDCl ₃	367 [M+H] ⁺
149	2-(7-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 147)	1,63-1,95 (m, 8 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,04-3,12 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 4,02 (s a, 1 H), 4,39-4,46 (m, 2 H), 6,58-6,64 (m, 1 H), 6,95-6,98 (m, 1 H), 7,18-7,22 (m, 1 H), 12,01 (s a, 1 H).	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺
150	2-(6-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 148)	1,63-1,93 (m, 8 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,44-2,51 (m, 2 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 11,88 (s a, 1 H).	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺
151	2-(4-bromoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 149)	1,63-1,77 (m, 6 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,51 (m, 2 H), 2,68-2,78 (m, 2 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 4,47-4,54 (m, 2 H), 6,55 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 6,86-6,91 (m, 1 H), 11,81 (s a, 1 H).	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺

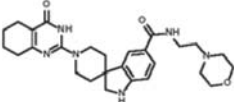
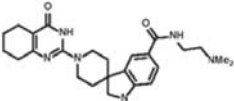
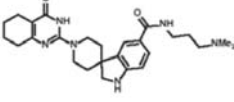
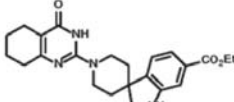
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
152	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-5-etilcarboxilato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 150)	1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,62-1,96 (m, 8 H), 2,31-2,36 (m, 2 H), 2,47-2,52 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,27-4,35 (m, 4 H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,67-7,69 (m, 1 H), 7,78-7,82 (m, 1 H), 10,80 (s a, 1 H).	CDCl ₃	409 [M+H] ⁺
153	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-N-[3-(piperidin-1-il)propil]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 153)	1,41-1,48 (m, 2 H), 1,57-1,86 (m, 14 H), 1,97-2,01 (m, 2 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,44-2,57 (m, 6 H), 3,02-3,14 (m, 2 H), 3,50-3,55 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,27-4,45 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,59-7,62 (m, 1 H).	CDCl ₃	505 [M+H] ⁺

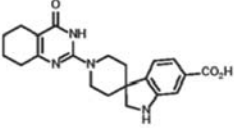
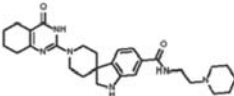
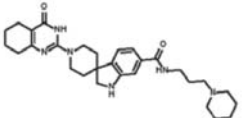
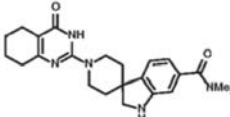
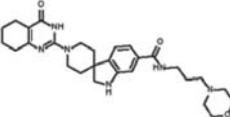
[Tabla 62]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
154	N,N-dimetil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 154)	1,65-1,96 (m, 8 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,03-3,13 (m, 8 H), 3,58 (s, 2 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 11,70 (s a, 1 H).	CDCl ₃	408 [M+H] ⁺
155	N-(3-morfolinopropil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 155)	1,65-1,85 (m, 8 H), 1,91-2,00 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 8 H), 3,02-3,11 (m, 2 H), 3,49-3,55 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,66-3,71 (m, 4 H), 4,09 (s a, 1 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,37-7,42 (m, 1 H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 11,67 (s a, 1 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺

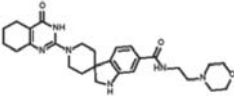
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
156	N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 156)	1,64-1,84 (m, 6 H), 1,90-2,00 (m, 2 H), 2,32-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,53 (m, 6 H), 2,57- 2,62 (m, 2 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,68-3,73 (m, 4 H), 4,14 (s a, 1 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 6,58- 6,64 (m, 2 H), 7,48 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 12,00 (s a, 1 H).	CDCl ₃	493 [M+H] ⁺
157	N-[2-(dimetilamino)etil]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 157)	1,64-1,82 (m, 6 H), 1,88-1,98 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,54-2,59 (m, 2 H), 3,01-3,10 (m, 2 H), 3,49-3,55 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,56-6,59 (m, 1 H), 6,80-6,85 (m, 1 H), 7,50-7,54 (m, 2 H).	CDCl ₃	451 [M+H] ⁺
158	N-[3-(dimetilamino)propil]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-5-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 158)	1,66-1,79 (m, 8 H), 1,92-2,02 (m, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,53 (m, 4 H), 3,01-3,10 (m, 2 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,51-4,58 (m, 2 H), 7,54-7,95 (m, 3 H), 8,40 (s a, 1 H).	CDCl ₃	465 [M+H] ⁺
159	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8 - hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 159)	1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,64-1,98 (m, 8 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,34 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,38-4,44 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,44-7,47 (m, 1 H), 11,50 (s a, 1H).	CDCl ₃	409 [M+H] ⁺

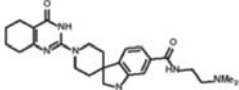
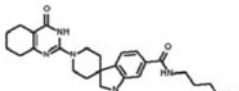
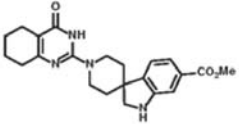
[Tabla 63]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
160	ácido 1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxílico	 (Compuesto diana de prueba 160)	1,64-1,77 (m, 4 H), 1,86-1,92 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,29-2,34 (m, 2 H), 2,71-2,76 (m, 2 H), 3,35-3,43 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 4,49-4,56 (m, 2 H), 7,53-7,57 (m, 1 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,85-7,89 (m, 1 H).	DMSO-d6	381 [M+H] ⁺
161	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-N-[2-(piperidin-1-il)etil]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 161)	1,44- 1,51 (m, 2 H), 1,59-1,96 (m, 14 H), 2,35-2,39 (m, 2 H), 2,44- 2,51 (m, 4 H), 2,56-2,61 (m, 2 H), 3,05- 3,15 (m, 2 H), 3,50-3,59 (m, 4 H), 3,92 (s a, 1 H), 4,29-4,37 (m, 2 H), 7,05-7,14 (m, 3 H).	CDCl3	491 [M+H] ⁺
162	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-N-[3-(piperidin-1-il)propil]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 162)	1,43- 1,52 (m, 2 H), 1,57-1,97 (m, 16 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,43- 2,54 (m, 4 H), 3,04-3,14 (m, 2 H), 3,50-3,59 (m, 4 H), 4,36-4,44 (m, 2 H), 6,68-6,80 (m, 1 H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 7,14-7,18 (m, 1 H).	CDCl3	505 [M+H] ⁺
163	N,N-dimetil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 163)	1,64-1,84 (m, 6 H), 1,86-1,95 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,97-3,14 (m, 8 H), 3,55 (s, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,67 (d, J = 1,2, 1 H), 6,73 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 11,95 (s a, 1 H).	CDCl3	408 [M+H] ⁺
164	N-(3-morfolinopropil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 164)	1,64-1,86 (m, 8 H), 1,88-1,97 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,57 (m, 8 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,50-3,56 (m, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,69-3,75 (m, 4 H), 3,95 (s a, 1 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 7,04-7,07 (m, 1 H), 7,09-7,13 (m, 2 H), 7,67-7,72 (m, 1 H), 11,97 (s a, 1 H).	CDCl3	507 [M+H] ⁺

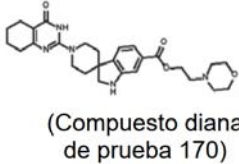
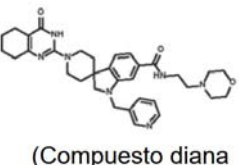
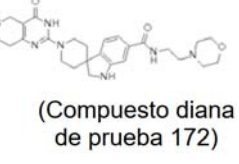
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
165	N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 165)	1,64-1,77 (m, 4 H), 1,80-1,87 (m, 2 H), 1,88-1,97 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 6 H), 2,58-2,63 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,51-3,56 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,70-3,76 (m, 4 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 6,70-6,75 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 3 H), 11,99 (s a, 1 H).	CDCl ₃	493 [M+H] ⁺

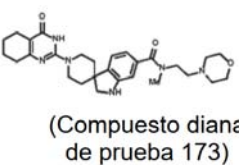
[Tabla 64]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
166	N-[2-(dimetilamino) etil]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 166)	1,64-1,85 (m, 6 H), 1,87- 1,96 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,54-2,58 (m, 2 H), 3,04-3,13 (m, 2 H), 3,49-3,54 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 4,39-4,46 (m, 2 H), 6,87- 6,91 (m, 1 H), 7,03-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,09 (m, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H).	CDCl ₃	451 [M+H] ⁺
167	N-[3-(dimetilamino) propil]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 167)	1,65-1,86 (m, 8 H), 1,88-1,97 (m, 2 H), 2,32-2,39 (m, 8 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,52-2,57 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,50-3,55 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 7,04-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,11 (m, 1 H), 7,12-7,14 (m, 1 H), 7,97-8,01 (m, 1 H).	CDCl ₃	465 [M+H] ⁺
168	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de metilo	 (Compuesto diana de prueba 169)	1,60-2,00 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H).	CDCl ₃	395 [M+H] ⁺

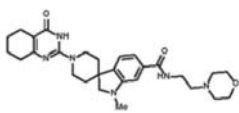
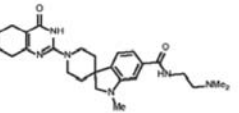
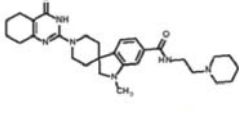
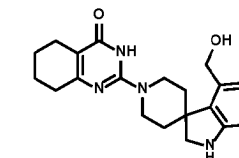
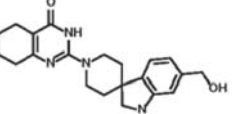
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
169	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de 2-morfolinoetilo	 (Compuesto diana de prueba 170)	1,60-2,00 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,55-2,65 (m, 4 H), 2,75- 2,85 (m, 2 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,75-3,85 (m, 4 H), 3,85-4,00 (m, 1 H), 4,40-4,50 (m, 4 H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 11,80 (s a, 1 H).	CDCl ₃	494 [M+H] ⁺
170	N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 171)	1,00- 1,35 (m, 6 H), 1,75-2,15 (m, 8 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,60- 2,70 (m, 2 H), 3,15-3,25 (m, 2 H), 3,60- 3,90 (m, 6 H), 4,00- 4,10 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 8,10-8,20 (m, 1 H), 8,70-8,75 (m, 1 H), 8,80-8,85 (m, 1 H), 8,90-8,95 (m, 1 H).	CD ₃ OD	584 [M+H] ⁺
171	N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,5,7,8-tetrahydro-4H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 172)	1,80-1,95 (m, 4 H), 2,48-2,54 (m, 2 H), 2,58-2,63 (m, 2 H), 2,76-2,81 (m, 2 H), 2,82-2,86 (m, 2 H), 3,08-3,16 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,51-3,57 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 6,70 (s a, 1 H), 7,04-7,10 (m, 3 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺

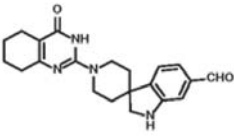
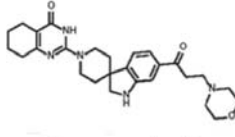
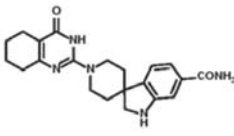
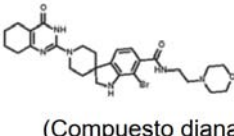
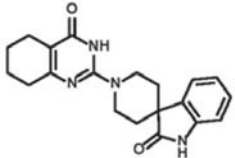
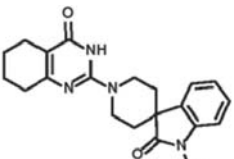
[Tabla 65]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
172	N-metil-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 173)	1,64-1,95 (m, 8 H), 2,25-2,69 (m, 10 H), 2,98-3,14 (m, 5 H), 3,36-3,91 (m, 8 H), 4,32-4,40 (m, 2 H), 6,66 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 6,72-6,75 (m 1 H), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 11,36 (s a, 1 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺

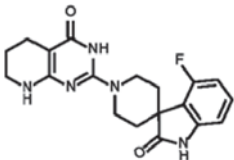
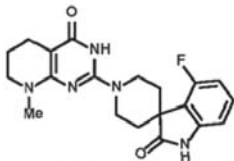
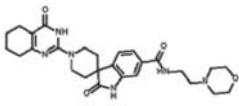
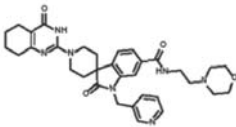
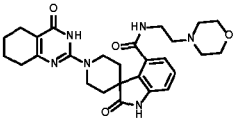
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
173	1-metil-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 174)	1,64-1,84 (m, 6 H), 1,87-1,96 (m, 2 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,54 (m, 6 H), 2,58-2,63 (m, 2 H), 2,85 (s, 3 H), 3,06-3,15 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,52-3,57 (m, 2 H), 3,70-3,75 (m, 2 H), 4,39-4,46 (m, 2 H), 6,72-6,76 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 7,00-7,04 (m, 2 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺
174	N-(2-(dimetilamino)etil)-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 175)	1,70-1,95 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,44 (s, 6 H), 2,50-2,55 (m, 2 H), 2,70-2,75 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,15-3,25 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 6,95-7,00 (m, 1 H), 7,05-7,20 (m, 1 H).	CD ₃ OD	465 [M+H] ⁺
175	1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 176)	1,55-1,95 (m, 14 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,90-3,05 (m, 6 H), 3,15-3,40 (m, 4 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 4,25-4,30 (m, 2 H), 6,95-7,00 (m, 1 H), 7,05-7,15 (m, 1 H), 7,15-7,20 (m, 1 H).	CD ₃ OD	505 [M+H] ⁺
176	2-(4-(hidroximetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona		1,55-1,75 (m, 6 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,85- 2,95 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,96 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,40-6,45 (m, 1 H), 6,60-6,65 (m, 1 H), 6,85-6,95 (m, 1 H), 10,99 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	367 [M+H] ⁺
177	2-(6-(hidroximetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 177)	1,60-2,00 (m, 8 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 6,65-6,75 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).	CDCl ₃	367 [M+H] ⁺

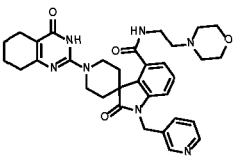
[Tabla 66]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
178	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-aldehído	 (Compuesto diana de prueba 178)	1,50-2,00 (m, 8 H), 2,25-2,55 (m, 4 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 7,10-7,25 (m, 3 H), 9,88 (s, 1 H), 11,20 (s a, 1 H).	CDCl ₃	365 [M+H] ⁺
179	2-(6-(3-morfolinopropanoil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 179)	1,50-2,00 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,55-2,70 (m, 4 H), 2,90-3,30 (m, 6 H), 3,60 (s, 2 H), 3,75-3,85 (m, 4 H), 4,35-4,45 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 10,70-11,50 (m, 1 H).	CDCl ₃	478 [M+H] ⁺
180	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 180)	1,55-1,80 (m, 8 H), 2,20-2,45 (m, 4 H), 2,95-3,10 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 4,20-4,30 (m, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 6,95-7,10 (m, 4 H), 7,69 (s, 1 H), 11,03 (s, 1 H).	DMSO-d ₆	380 [M+H] ⁺
181	7-bromo-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 181)	1,65-2,00 (m, 8 H), 2,30-2,65 (m, 10 H), 3,00-3,15 (m, 2 H), 3,50-3,75 (m, 8 H), 4,20 (s, 1 H), 4,43 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 6,50-6,60 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 12,00 (s a, 1 H).	CDCl ₃	571 [M+H] ⁺
182	2-(2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 55)	1,55-1,80 (m, 8 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 3,80-3,88 (m, 2 H), 3,93-4,05 (m, 2 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 6,92-7,00 (m, 1 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,43-7,50 (m, 1 H), 10,44 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	351 [M+H] ⁺
183	2-(1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 56)	1,59-1,80 (m, 8 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,42 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,89-3,99 (m, 4 H), 7,02-7,08 (m, 2 H), 7,27-7,33 (m, 1 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 11,07 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	365 [M+H] ⁺

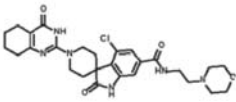
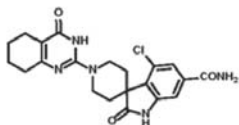
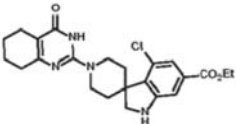
[Tabla 67]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
184	2-(4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 57)	1,79 - 2,02 (m, 4 H), 2,20 - 2,35 (m, 2 H), 2,46 - 2,55 (m, 2 H), 3,27 - 3,39 (m, 2 H), 3,86 - 4,07 (m, 4 H), 4,71 (s a, 1 H), 6,64 - 6,79 (m, 2 H), 7,10 - 7,24 (m, 1 H)	CDCl ₃	370 [M+H] ⁺
185	2-(4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 58)	1,82 - 2,05 (m, 4 H), 2,17 - 2,36 (m, 2 H), 2,46 - 2,58 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,25 - 3,35 (m, 2 H), 3,91 - 4,08 (m, 4 H), 6,65 - 6,78 (m, 2 H), 7,12 - 7,23 (m, 2 H)	CDCl ₃	384 [M+H] ⁺
186	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 182)	1,60- 1,80 (m, 4 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,50-2,60 (m, 4 H), 2,60- 2,70 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 3,70-3,75 (m, 4 H), 3,95-4,15 (m, 4 H), 6,90 (s a, 1 H), 7,25-7,45 (m, 3 H), 9,55 (s a, 1 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺
187	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 183)	1,60-2,10 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,65 (m, 8 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,65-3,75 (m, 4 H), 4,05-4,30 (m, 4 H), 4,98 (s, 2 H), 6,70-6,85 (m, 1 H), 7,25-7,40 (m, 4 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 8,50-8,60 (m, 2 H), 11,80 (s a, 1 H).	CDCl ₃	598 [M+H] ⁺
188	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxamida		1,60- 1,90 (m, 8 H), 2,30-2,65 (m, 8 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 3,60- 3,75 (m, 4 H), 3,75-3,90 (m, 2 H), 4,05-4,20 (m, 2 H), 6,56 (s a, 1 H), 6,95-7,05 (m, 2 H), 7,20-7,30 (m, 1 H), 9,97 (s a, 1 H), 10,70 (s a, 1 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺

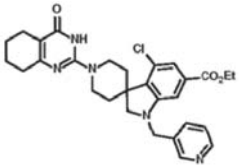
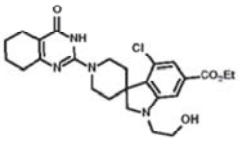
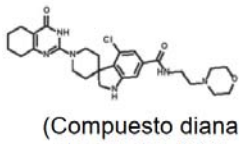
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
189	N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxamida		1,55- 2,00 (m, 8 H), 2,30-2,60 (m, 8 H), 2,75-2,90 (m, 2 H), 3,40-3,50 (m, 2 H), 3,65-3,75 (m, 4 H), 3,85-3,95 (m, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 6,35- 6,45 (m, 1 H), 6,75- 6,85 (m, 1 H), 7,00- 7,05 (m, 1 H), 7,20- 7,30 (m, 2 H), 7,55- 7,65 (m, 1 H), 8,50- 8,60 (m, 2 H), 10,80 (s a, 1 H).	CDCI ₃	598 [M+H] ⁺

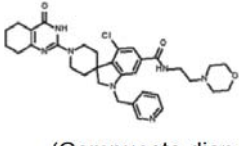
[Tabla 68]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
190	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 184)	1,60-1,85 (m, 6 H), 2,25- 2,80 (m, 12 H), 3,50-3,65 (m, 2 H), 3,70- 3,80 (m, 4 H), 3,85-4,05 (m, 2 H), 4,10-4,30 (m, 2 H), 6,90-7,20 (m, 1 H), 7,25- 7,45 (m, 2 H), 9,70- 10,20 (m, 1 H).	CDCI ₃	541 [M+H] ⁺
191	4-cloro-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 185)	1,60-1,75 (m, 6 H), 2,20-2,55 (m, 6 H), 3,55-3,70 (m, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 6,64 (s, 0,3 H), 6,88 (s, 0,7 H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,45- 7,55 (m, 2 H), 8,06 (s a, 1 H), 10,85 (s a, 1 H), 11,10 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	428 [M+H] ⁺
192	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 186)	1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,60- 1,85 (m, 6 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,60- 2,70 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,95-4,05 (m, 1 H), 4,33 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,45-4,55 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 11,90 (s a, 1 H).	CDCI ₃	443 [M+H] ⁺

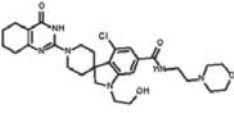
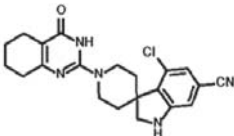
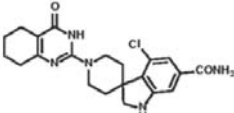
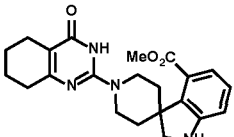
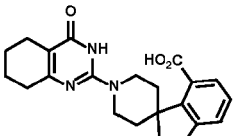
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
193	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il) metilespro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 187)	1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65-1,80 (m, 6 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 4,30-4,45 (m, 6 H), 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 7,60-7,65 (m, 1 H), 8,55-8,60 (m, 2 H), 10,90-11,40 (m, 1 H).	CDCl ₃	534 [M+H] ⁺
194	4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 188)	1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,65- 1,80 (m, 6 H), 2,35- 2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,65- 2,75 (m, 2 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,35- 3,45 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,85-3,90 (m, 2 H), 4,34 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,45-4,55 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 11,30-11,80 (m, 1 H).	CDCl ₃	487 [M+H] ⁺
195	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 189)	1,60- 1,90 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,70 (m, 8 H), 2,90-3,60 (m, 2 H), 3,45- 3,55 (m, 2 H), 3,65-3,80 (m, 6 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 4,45- 4,55 (m, 2 H), 6,60- 6,70 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 11,35-11,60 (m, 1 H).	CDCl ₃	527 [M+H] ⁺

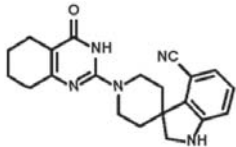
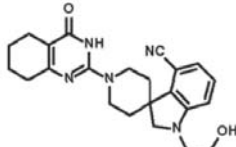
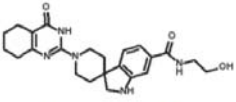
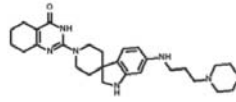
[Tabla 69]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
196	4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metil)espro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 190)	1,40-1,85 (m, 8 H), 2,35-2,70 (m, 10 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 4,35-4,45 (m, 4 H), 6,70-7,00 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,60-6,65 (m, 1 H), 8,55-8,65 (m, 2 H).	CDCl ₃	618 [M+H] ⁺

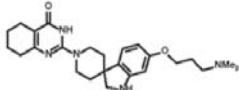
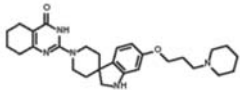
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
197	4-cloro-1-(2-hidroxietil)-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 191)	1,45-1,85 (m, 8 H), 2,35-2,70 (m, 10 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 3,50-3,55 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 3,85-3,90 (m, 2 H), 4,35-4,45 (m, 2 H), 6,70-6,75 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	571 [M+H] ⁺
198	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 192)	1,65-1,80 (m, 6 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 4,10-4,20 (m, 1 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 6,68 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 1,2 Hz, 1 H).	CDCl ₃	396 [M+H] ⁺
199	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 193)	1,55-1,75 (m, 6 H), 2,20-2,45 (m, 6 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 4,30-4,40 (m, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 11,05 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	414 [M+H] ⁺
200	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxilato de metilo		1,64-1,78 (m, 6 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,56-2,65 (m, 2 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,91 (s a, 1 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,77-6,80 (m, 1 H), 7,07-7,12 (m, 2 H), 11,19 (s a, 1H).	CDCl ₃	395 [M+H] ⁺
201	ácido 1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carboxílico		1,48-1,74 (m, 8 H), 2,24-2,30 (m, 2 H), 2,44-2,56 (m, 2 H), 3,00-3,13 (m, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 4,33-4,43 (m, 2 H), 6,70-6,75 (m, 1 H), 6,88-6,93 (m, 1 H), 7,01-7,07 (m, 1 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺

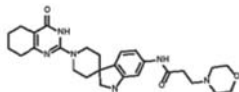
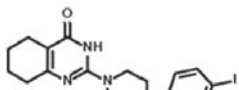
[Tabla 70]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
202	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 194)	1,64-1,86 (m, 6 H), 2,33-2,39 (m, 2 H), 2,42-2,52 (m, 4 H), 2,91-3,00 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 4,02 (s a, 1 H), 4,53-4,60 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 11,89 (s a, 1 H).	CDCl ₃	362 [M+H] ⁺
203	1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 195)	1,65-1,83 (m, 6 H), 2,35-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,54 (m, 4 H), 2,93-3,01 (m, 2 H), 3,35 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,47-4,53 (m, 2 H), 6,68-6,71 (m, 1 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 11,32 (s a, 1 H).	CDCl ₃	406 [M+H] ⁺
204	N-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 198)	1,56-1,76 (m, 8 H), 2,23- 2,28 (m, 2 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,97-3,06 (m, 2 H), 3,25-3,31 (m, 2 H), 3,43-3,50 (m, 4 H), 4,23- 4,31 (m, 2 H), 4,68 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 6,93-6,95 (m, 1 H), 7,02-7,08 (m, 2 H), 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 11,03 (s a, 1 H).	CDCl ₃	424 [M+H] ⁺
205	2-{6-[(3-morfolinopropil)amino]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 199)	1,64-1,92 (m, 10 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 8 H), 3,06-3,17 (m, 4 H), 3,49 (s, 2 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 4,29-4,35 (m, 2 H), 5,97 (d J = 2,0 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 11,53 (s a, 1 H).	CDCl ₃	479 [M+H] ⁺

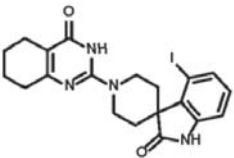
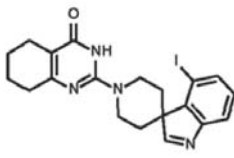
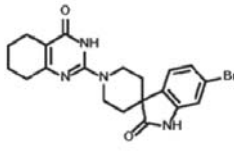
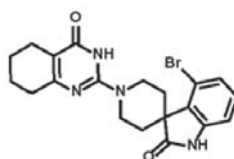
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
206	2-{6-[3-(dimetilamino) propoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 200)	1,65-1,92 (m, 8 H), 1,94-2,01 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,35-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,51-2,57 (m, 2 H), 3,06-3,14 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,24-4,31 (m, 2 H), 6,24 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,25-6,29 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).	CDCl ₃	438 [M+H] ⁺
207	2-{6-[3-(piperidin-1-il) propoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 201)	1,44- 1,52 (m, 2 H), 1,64-1,92 (m, 12 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45- 2,63 (m, 8 H), 3,06-3,14 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,95 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 4,25-4,32 (m, 2 H), 6,23 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,25-6,28 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 1089 (s a, 1 H).	CDCl ₃	478 [M+H] ⁺

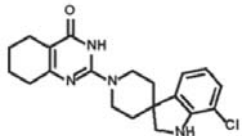
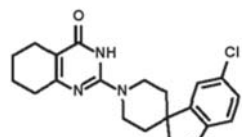
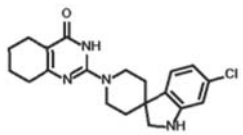
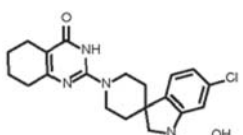
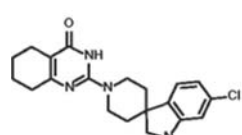
[Tabla 71]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
208	3-morfolino-N-(1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il) propanamida	 (Compuesto diana de prueba 202)	1,64-1,94 (m, 8 H), 2,32-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 4 H), 2,58-2,64 (m, 4 H), 2,70-2,75 (m, 2 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,78-3,84 (m, 4 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 6,61 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 11,48 (s a, 1 H).	CDCl ₃	493 [M+H] ⁺
209	6-yodo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 203)	1,57 - 1,77 (m, 8 H) 2,20 - 2,28 (m, 2 H) 2,34 - 2,41 (m, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 4 H) 7,17 (s, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 10,52 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	477 [M+H] ⁺

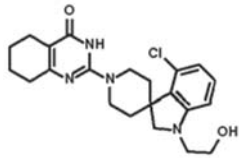
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
210	4-yodo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 204)	1,50 (d, J = 14,18 Hz, 2 H) 1,56 - 1,73 (m, 4 H) 2,16 - 2,27 (m, 2 H) 2,35 - 2,43 (m, 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 2 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 4,22 - 4,41 (m, 2 H) 6,83 - 6,89 (m, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,38 (dd, J = 7,89, 1,04 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 11,08 (s a, 1 H).	DMSO-d6	477 [M+H] ⁺
211	2-(4-yodoespiro[indolo-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 205)	1,37 - 1,44 (m, 2 H) 1,66 - 1,82 (m, 4 H) 2,41 (t, J = 6,30 Hz, 2 H) 2,51 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 2 H) 4,51 - 4,62 (m, 2 H) 7,09 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,61 - 7,75 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H).	CDCl3	429 [M+H] ⁺
212	6-bromo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 206)	1,70 - 1,82 (m, 4 H) 1,85 - 1,91 (m, 4 H) 2,33 - 2,39 (m, 2 H) 2,46 - 2,60 (m, 2 H) 3,94 - 4,08 (m, 4 H) 7,08 (d, J = 1,59 Hz, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 7,82 Hz, 1 H).	CD3OD	429 [M+H] ⁺
213	4-bromo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 207)	1,51 - 1,73 (m, 6 H) 2,18 - 2,30 (m, 2 H) 2,35 - 2,42 (m, 2 H) 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 3,59 - 3,70 (m, 2 H) 4,23 - 4,34 (m, 2 H) 6,83 - 6,88 (m, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H).	DMSO-d6	429 [M+H] ⁺

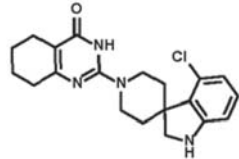
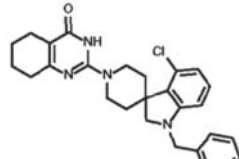
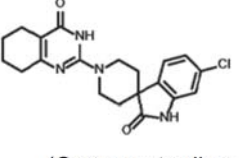
[Tabla 72]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
214	2-(7-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 208)	1,61- 1,80 (m, 4 H) 1,80 - 2,03 (m, 4 H) 2,30 - 2,55 (m, 4 H) 3,01- 3,20 (m, 2 H) 3,60 (d, J = 1,96 Hz, 2 H) 4,03 (s, 1 H) 4,19 - 4,37 (m, 2 H) 6,63 - 6,71 (m, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 10,37 (s a, 1 H).	CDCl ₃	371 [M+H] ⁺
215	2-(5-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 209)	1,65 - 1,94 (m, 8 H) 2,32 - 2,54 (m, 4 H) 3,00 - 3,16 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,77 (s a, 1 H) 4,21 - 4,32 (m, 2 H) 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 2 H).	CDCl ₃	371 [M+H] ⁺
216	2-(6-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 210)	1,57-1,73 (m, 8 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 2,34-2,40 (m, 2 H), 2,94-3,03 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 4,22-4,30 (m, 2 H), 5,88 (s, 1 H), 6,46 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,48-6,52 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 11,04 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	371 [M+H] ⁺
217	2-(6-cloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 211)	1,65-1,81 (m, 6 H), 1,84-1,93 (m, 2 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,44-2,51 (m, 2 H), 3,02-3,11 (m, 2 H), 3,29 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,37-4,45 (m, 2 H), 6,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺
218	2-(6-cloro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 212)	1,60- 2,00 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 4,30-4,40 (m, 4 H), 6,45-6,50 (m, 1 H), 6,65-6,70 (m, 1 H), 6,90-6,95 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 8,55-8,60 (m, 2 H), 11,65 (s a, 1 H).	CDCl ₃	462 [M+H] ⁺

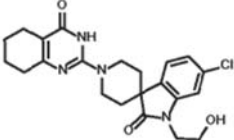
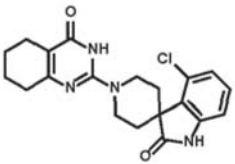
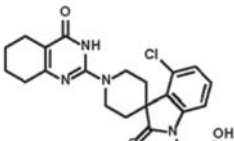
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
219	2-(4-cloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 213)	1,65-1,78 (m, 6 H), 2,34-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,62-2,72 (m, 2 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 3,33 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,45-4,51 (m, 2 H), 6,42 (dd, J = 7,9, 0,7 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1 H), 6,98-7,03 (m, 1 H).	CDCl ₃	415 [M+H] ⁺

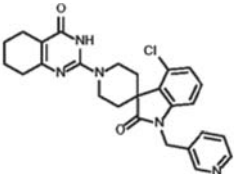
[Tabla 73]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
220	2-(4-cloro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 214)	1,64-1,78 (m, 6 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 2 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,89 (s a, 1 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 6,51 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 11,28 (s a, 1 H).	CDCl ₃	371 [M+H] ⁺
221	2-[4-cloro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 215)	1,60-1,80 (m, 6 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,60-6,65 (m, 1 H), 6,95-7,05 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 8,55-8,60 (m, 2 H), 11,50 (s a, 1 H).	CDCl ₃	462 [M+H] ⁺
222	6-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 216)	1,60-1,75 (m, 8 H), 2,23-2,28 (m, 2 H), 2,35-2,41 (m, 2 H), 3,84-3,96 (m, 4 H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H), 11,09 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	385 [M+H] ⁺

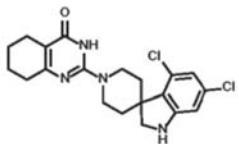
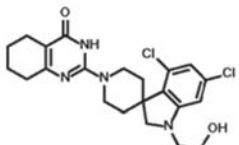
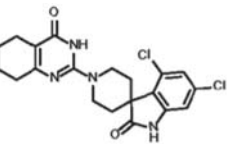
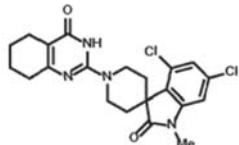
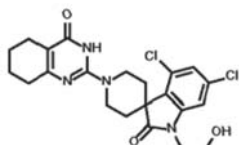
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
223	6-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 217)	1,65-1,78 (m, 4 H), 1,87-1,92 (m, 4 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,85-3,94 (m, 4 H), 3,98-4,11 (m, 4 H), 6,97 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 10,73 (s a, 1 H).	CDCl ₃	429 [M+H] ⁺
224	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 218)	1,59- 1,71 (m, 6 H), 2,23- 2,28 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,43-2,53 (m, 2 H), 3,60- 3,69 (m, 2 H), 4,24- 4,31 (m, 2 H), 6,83 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1 H), 7,19-7,24 (m, 1 H), 10,66 (s, 1 H), 11,09 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	385 [M+H] ⁺
225	4-cloro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 219)	1,63-1,77 (m, 6 H), 2,32- 2,39 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,73-2,82 (m, 2 H), 3,82-3,91 (m, 6 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,32- 6,35 (m, 1 H), 6,85 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,16-7,22 (m, 1 H), 7,57-7,59 (m, 1 H).	CDCl ₃	429 [M+H] ⁺

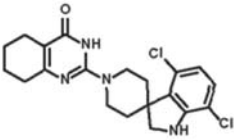
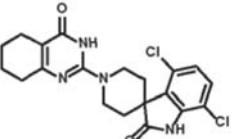
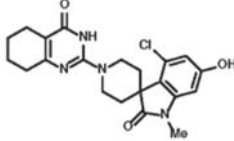
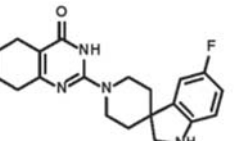
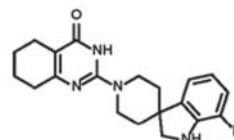
[Tabla 74]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
226	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 220)	1,60-1,80 (m, 6 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 2,80-2,90 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 4,92 (s, 2 H), 6,63 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,95-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 1 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 8,55-8,65 (m, 2 H), 11,40 (s a, 1 H).	CDCl ₃	476 [M+H] ⁺

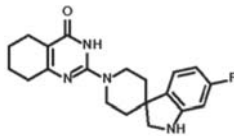
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
227	2-(4,6-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 221)	1,55-1,70 (m, 6 H), 2,20-2,45 (m, 6 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 6,33 (s a, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 11,04 (s a, 1 H).	DMSO-d6	405 [M+H] ⁺
228	2-[4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 222)	1,67-1,77 (m, 6 H), 2,38-2,43 (m, 2 H), 2,46-2,50 (m, 2 H), 2,57-2,66 (m, 2 H), 2,92-3,00 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,83-3,87 (m, 2 H), 4,25-4,32 (m, 2 H), 6,36 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 1,7 Hz, 1 H).	CDCl3	449 [M+H] ⁺
229	4,6-dicloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 223)	1,55- 1,75 (m, 6 H), 2,20- 2,45 (m, 6 H), 3,55- 3,65 (m, 2 H), 4,20- 4,35 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,70-11,00 (m, 2 H).	DMSO-d6	419 [M+H] ⁺
230	4,6-dicloro-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 224)	1,59-1,79 (m, 6 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,67-2,77 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,81-3,89 (m, 2 H), 4,44-4,51 (m, 2 H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 12,23 (s a, 1 H).	CDCl3	433 [M+H] ⁺
231	4,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 225)	1,60-1,78 (m, 6 H), 2,31-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,67-2,77 (m, 2 H), 3,77-3,91 (m, 6 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,89 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 11,59 (s a, 1 H).	CDCl3	463 [M+H] ⁺

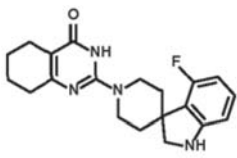
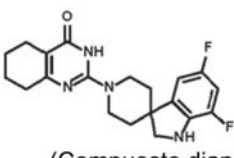
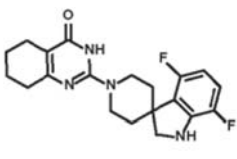
[Tabla 75]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
232	2-(4,7-dicloroespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 226)	1,66 - 1,83 (m, 6 H) 2,35 - 2,53 (m, 4 H) 2,55 - 2,70 (m, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 2 H) 3,66 (d, J = 2,0 Hz, 2 H) 4,13 (s a, 1 H) 4,26 (d a, J = 12,7 Hz, 2 H) 6,57 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).	CDCl ₃	405 [M+H] ⁺
233	4,7-dicloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 227)	1,54 - 1,72 (m, 6 H) 2,20 - 2,30 (m, 2 H) 2,35 - 2,40 (m, 2 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 4,15 - 4,37 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 11,08 (s a, 2 H)	DMSO-d ₆	419 [M+H] ⁺
234	4-cloro-6-hidroxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 228)	1,52-1,70 (m, 6 H), 2,22-2,27 (m, 2 H), 2,35-2,47 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,57-3,66 (m, 2 H), 4,21-4,29 (m, 2 H), 6,38-6,42 (m, 2 H), 10,03 (s, 1 H), 11,07 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	415 [M+H] ⁺
235	2-(5-fluoro-espiro[indolin-3,4-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 229)	1,65-1,92 (m, 8 H), 2,37 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,48 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,04-3,12 (m, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,67 (s a, 1 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 6,55-6,59 (m, 1 H), 6,73-6,78 (m, 2 H), 11,23 (s a, 1 H).	CDCl ₃	355 [M+H] ⁺
236	2-(7-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 230)	1,68 - 1,79 (m, 4 H) 1,82 - 1,97 (m, 4 H) 2,36 - 2,52 (m, 4 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,57 - 3,62 (m, 2 H) 3,85 (s a, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 2 H) 6,61 - 6,76 (m, 1 H) 6,80 - 6,91 (m, 2 H).	CDCl ₃	355 [M+H] ⁺

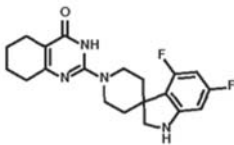
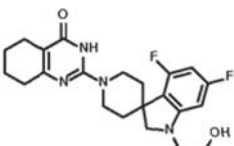
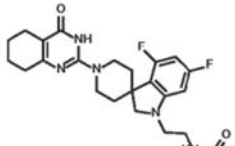
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
237	2-(6-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 231)	1,67 - 1,93 (m, 8 H) 2,32 - 2,45 (m, 2 H) 2,45 - 2,62 (m, 2 H) 3,00 - 3,20 (m, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 4,14 - 4,35 (m, 2 H) 6,30 - 6,36 (m, 1 H) 6,36 - 6,43 (m, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H)	CDCl ₃	355 [M+H] ⁺

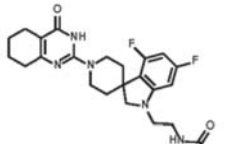
[Tabla 76]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
238	2-(4-fluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 232)	1,64 - 1,80 (m, 4 H) 1,86 (d, J = 13,94 Hz, 2 H) 2,22 - 2,34 (m, 2 H) 2,36 - 2,42 (m, 2 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 3,89 (s a, 1 H) 4,31 (d a, J = 13,30 Hz, 2 H) 6,33 - 6,43 (m, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 1 H) CDCl ₃	CDCl ₃	355 [M+H] ⁺
239	2-(5,7-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 233)	1,55- 1,75 (m, 6 H), 2,20- 2,45 (m, 6 H), 3,55- 3,65 (m, 2 H), 4,20- 4,35 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,70- 11,00 (m, 2 H).	DMSO-d ₆	373 [M+H] ⁺
240	2-(4,7-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 234)	1,64-1,78 (m, 4 H), 1,83-1,90 (m, 2 H), 2,22-2,38 (m, 4 H), 2,44-2,50 (m, 2 H), 2,93-3,04 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,94 (s a, 1 H), 4,45-4,53 (m, 2 H), 6,26-6,32 (m, 1 H), 6,74-6,81 (m, 1 H), 11,90 (s a, 1 H)	CDCl ₃	373 [M+H] ⁺

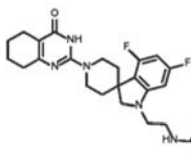
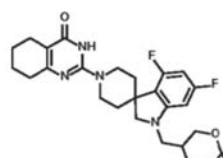
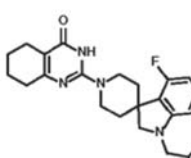
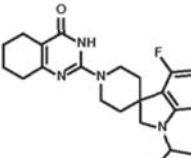
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
241	2-(4,6-difluorespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 235)	1,66-1,78 (m, 6 H), 1,80-1,86 (m, 2 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,93-3,02 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 6,07-6,14 (m, 2 H), 10,71 (s a, 1 H).	CDCl3	373 [M+H] ⁺
242	2-(4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 236)	1,64-1,83 (m, 6 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,91-3,00 (m, 2 H), 3,30 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 6,00-6,09 (m, 2 H), 11,69 (s a, 1 H).	CDCl3	417 [M+H] ⁺
243	N-{2-[4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]etil}acetamida	 (Compuesto diana de prueba 237)	1,64-1,81 (m, 6 H), 1,97 (s, 3 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 3,24-3,29 (m, 2 H), 3,46-3,52 (m, 4 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 5,63-5,68 (m, 1 H), 5,97-6,01 (m, 1 H), 6,02-6,09 (m, 1 H), 11,58 (s a, 1 H).	CDCl3	458 [M+H] ⁺

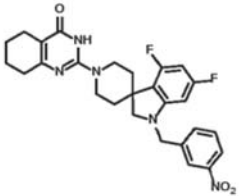
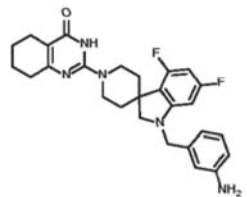
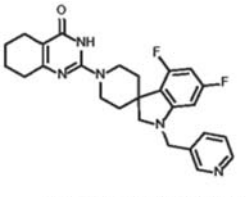
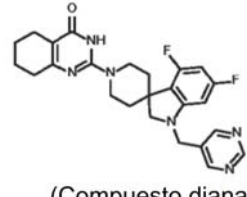
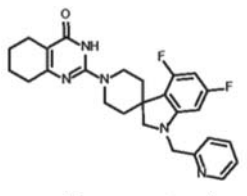
[Tabla 77]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
244	N-{2-[4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]etil}-2-hidroxiacetamida	 (Compuesto diana de prueba 238)	1,64-1,82 (m, 6 H), 2,17-2,26 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,93-3,02 (m, 2 H), 3,29 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,50 (s, 2 H), 3,52-3,58 (m, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 4,32-4,39 (m, 2 H), 5,96-6,00 (m, 1 H), 6,01-6,08 (m, 1 H), 6,87-6,91 (m, 1 H), 11,11 (s a, 1 H).	CDCl3	474 [M+H] ⁺

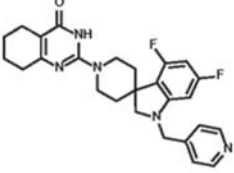
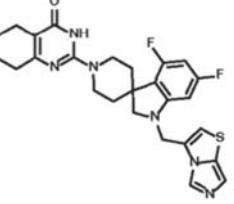
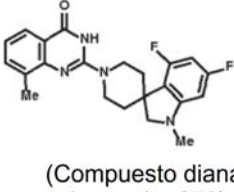
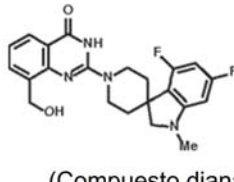
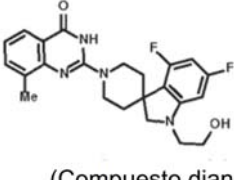
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
245	N-{2-[4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il] etil}-2-metoxiacetamida	 (Compuesto diana de prueba 239)	1,58-1,81 (m, 6 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,50-3,57 (m, 4 H), 3,86 (s, 2 H), 4,42-4,49 (m, 2 H), 5,99 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,02-6,08 (m, 1 H), 6,68-6,72 (m, 1 H), 11,68 (s a, 1 H).	CDCl ₃	488 [M+H] ⁺
246	2-{4,6-difluoro-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 240)	1,45 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,60-1,85 (m, 6 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,20- 2,30 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,85-3,00 (m, 2 H), 3,20- 3,30 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,65-3,70 (m, 2 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 6,00-6,10 (m, 2 H), 11,55-11,85 (m, 1 H).	CDCl ₃	501 [M+H] ⁺
247	2-{4,6-difluoro-1-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 241)	1,65-1,85 (m, 6 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 2,20- 2,30 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,20- 3,30 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,75-3,85 (m, 2 H), 3,85-3,95 (m, 2 H), 4,30-4,40 (m, 2 H), 6,00-6,10 (m, 2 H).	CDCl ₃	461 [M+H] ⁺
248	2-[4,6-difluoro-1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 242)	1,65-1,85 (m, 6 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,90-3,05 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,70-3,75 (m, 1 H), 3,90-3,95 (m, 4 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 6,00-6,10 (m, 2 H).	CDCl ₃	447 [M+H] ⁺

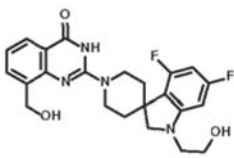
[Tabla 78]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
249	2-[4,6-difluoro-1-(3-nitrobenzil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 243)	1,65-1,90 (m, 6 H), 2,25-2,40 (m, 4 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 4,35-4,45 (m, 4 H), 5,95-6,00 (m, 1 H), 6,10-6,20 (m, 1 H), 7,50-7,70 (m, 2 H), 8,15-8,20 (m, 2 H), 11,00-11,30 (m, 1 H).	CDCl ₃	508 [M+H] ⁺
250	2-[1-(3-aminobencil)-4,6-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 244)	1,60-1,85 (m, 6 H), 2,20-2,40 (m, 4 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,55-3,80 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 4,35-4,45 (m, 2 H), 5,95-6,10 (m, 2 H), 6,55-6,70 (m, 3 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 11,20-11,50 (m, 1 H).	CDCl ₃	478 [M+H] ⁺
251	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 245)	1,60- 1,85 (m, 6 H), 2,20-2,50 (m, 6 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 6,00-6,15 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 1 H), 7,60- 7,65 (m, 1 H), 8,55-8,60 (m, 2 H), 11,70 (s a, 1 H).	CDCl ₃	464 [M+H] ⁺
252	2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-5-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 246)	1,55-1,85 (m, 6 H), 2,20-2,40 (m, 4 H), 2,40- 2,50 (m, 2 H), 2,70-2,95 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,40- 4,50 (m, 2 H), 6,00-6,05 (m, 1 H), 6,10-6,20 (m, 1 H), 8,71 (s, 2 H), 9,20 (s, 1 H), 11,70 (s a, 1 H).	CDCl ₃	465 [M+H] ⁺
253	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-2-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 247)	1,65- 1,90 (m, 6 H), 2,20- 2,40 (m, 4 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 4,40-4,50 (m, 4 H), 5,95-6,00 (m, 1 H), 6,05-6,15 (m, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 8,55-8,65 (m, 1 H), 11,80 (s a, 1 H).	CDCl ₃	464 [M+H] ⁺

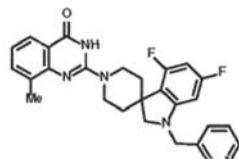
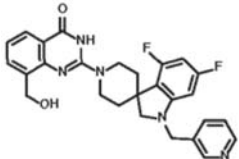
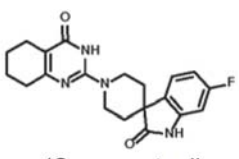
[Tabla 79]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
254	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-4-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 248)	1,65-1,90 (m, 6 H), 2,25-2,45 (m, 4 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 5,90-6,00 (m, 1 H), 6,10-6,15 (m, 1 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 8,55-8,65 (m, 2 H), 11,80 (s a, 1 H).	CDCI3	464 [M+H] ⁺
255	2-[4,6-difluoro-1-(imidazo[5,1-b]tiazol-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 249)	1,65-1,85 (m, 6 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,95 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 4,30-4,40 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 6,10-6,25 (m, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).	CDCI3	509 [M+H] ⁺
256	2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 250)	1,86-1,92 (m, 2 H), 2,29-2,38 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H), 3,07-3,16 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 4,44-4,50 (m, 2 H), 5,97 (dd, J = 9,8, 2,1, 1 H), 6,03-6,10 (m, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,46-7,49 (m, 1 H), 7,90-7,94 (m, 1 H), 10,45 (s a, 1 H).	CDCI3	397 [M+H] ⁺
257	2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 251)	1,89-1,96 (m, 2 H), 2,30-2,39 (m, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 3,13-3,22 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 4,40-4,47 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 5,98 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,04-6,10 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,96-8,00 (m, 1 H), 11,01 (s a, 1 H).	CDCI3	413 [M+H] ⁺
258	2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 252)	1,56-1,92 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,05-3,14 (m, 2 H), 3,30-3,34 (m, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,84-3,88 (m, 2 H), 4,52-4,59 (m, 2 H), 6,02-6,10 (m, 2 H), 7,03-7,07 (m, 1 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,89-7,92 (m, 1 H), 11,21 (s a, 1 H).	CDCI3	427 [M+H] ⁺

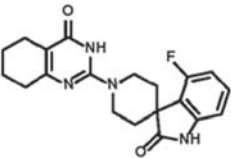
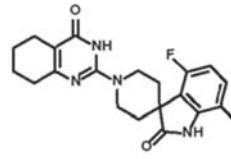
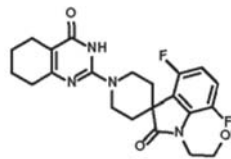
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
259	2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 253)	1,73-1,80 (m, 2 H), 1,98-2,07 (m, 2 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,22-3,26 (m, 2 H), 3,58-3,65 (m, 4 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 5,10 (s a, 1 H), 6,11-6,22 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 7,66-7,70 (m, 1 H), 7,79-7,83 (m, 1 H), 11,41 (s a, 1 H).	DMSO-d6	443 [M+H] ⁺

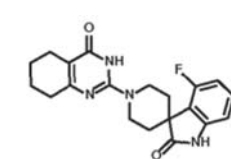
[Tabla 80]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
260	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metilquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 254)	1,85-1,91 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 4,35 (s, 2 H), 4,46-4,53 (m, 2 H), 6,04 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,09-6,15 (m, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,88-7,92 (m, 1 H), 8,57-8,61 (m, 2 H), 10,89 (s a, 1 H).	CDCl3	474 [M+H] ⁺
261	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 255)	1,87-1,94 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 3,03-3,12 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 6,06 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,09-6,16 (m, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,47-7,51 (m, 1 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,95-7,98 (m, 1 H), 8,57-8,60 (m, 2 H), 11,09 (s a, 1 H).	CDCl3	490 [M+H] ⁺
262	6-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 256)	1,52 - 1,78 (m, 8 H) 2,20 - 2,31 (m, 2 H) 2,35 - 2,42 (m, 2 H) 3,80 - 4,00 (m, 4 H) 6,64 - 6,69 (m, 1 H) 6,70 - 6,77 (m, 1 H) 7,51 (dd, J = 8,31, 5,50 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H) 11,05 (s a, 1 H)	CDCl3	369 [M+H] ⁺

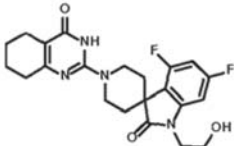
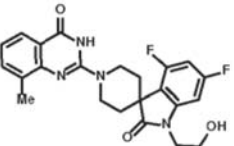
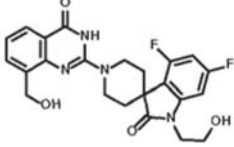
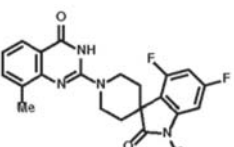
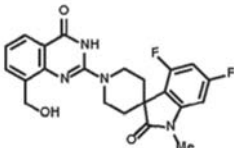
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
263	4-fluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 257)	1,54 - 1,72 (m, 4 H) 1,73 - 1,85 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,19 - 2,29 (m, 2 H) 2,35 - 2,42 (m, 2 H) 3,67 - 3,81 (m, 2 H) 4,00 - 4,16 (m, 2 H) 6,71 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 10,65 (s, 1 H)	DMSO-d6	369 [M+H] ⁺
264	4,7-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 258)	1,65-1,79 (m, 4 H), 1,92-1,99 (m, 2 H), 2,24-2,33 (m, 2 H), 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,45-2,51 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 4,13-4,21 (m, 2 H), 6,63-6,69 (m, 1 H), 6,94-7,01 (m, 1 H), 8,58 (s a, 1 H), 10,80 (s a, 1 H)	CDCl3	387 [M+H] ⁺
265	4,7-difluoro-1'-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 259)	1,63- 1,77 (m, 4 H), 1,82-1,90 (m, 2 H), 2,27- 2,37 (m, 4 H), 2,45-2,51 (m, 2 H), 3,84-3,94 (m, 4 H), 4,03-4,08 (m, 2 H), 4,28- 4,36 (m, 2 H), 6,63- 6,70 (m, 1 H), 6,94-7,02 (m, 1 H), 11,32 (s a, 1 H).	CDCl3	431 [M+H] ⁺

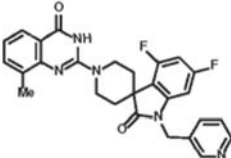
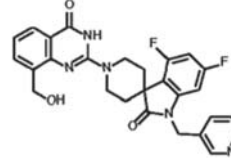
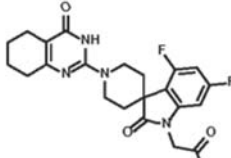
[Tabla 81]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
266	4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 260)	1,59-1,70 (m, 4 H), 1,76-1,82 (m, 2 H), 1,92-2,01 (m, 2 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 2,35-2,41 (m, 2 H), 3,15-3,19 (m, 2 H), 3,68-3,77 (m, 2 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 6,55-6,59 (m, 1 H), 6,74-6,81 (m, 1 H), 10,81 (s, 1 H), 11,09 (s a, 1 H).	DMSO-d6	387 [M+H] ⁺

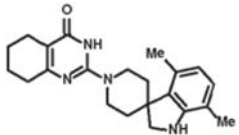
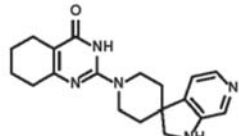
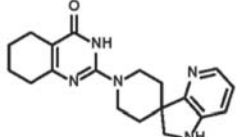
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
267	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 261)	1,65-1,78 (m, 4 H), 1,82- 1,89 (m, 2 H), 2,22-2,31 (m, 2 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,45- 2,50 (m, 2 H), 3,83- 3,94 (m, 6 H), 4,19-4,26 (m, 2 H), 6,45- 6,50 (m, 1 H), 6,56 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 10,70 (s a, 1 H).	CDCl ₃	431 [M+H] ⁺
268	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 262)	1,82-1,90 (m, 2 H), 2,09-2,18 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 3,58-3,64 (m, 2 H), 3,73-3,86 (m, 4 H), 4,21-4,28 (m, 2 H), 4,85 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,80-6,87 (m, 1 H), 7,00 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 11,45 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	441 [M+H] ⁺
269	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 263)	1,83-1,89 (m, 2 H), 2,08-2,17 (m, 2 H), 3,58-3,64 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 4 H), 4,18-4,26 (m, 2 H), 4,78-4,81 (m, 2 H), 4,85 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,07 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,80- 6,87 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 9,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,69-7,72 (m, 1 H), 7,81-7,85 (m, 1 H), 11,46 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	457 [M+H] ⁺
270	4,6-difluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 264)	1,88- 1,95 (m, 2 H), 2,31-2,40 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 4,34-4,41 (m, 2 H), 6,43-6,51 (m, 2 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,88- 7,92 (m, 1 H), 10,77 (s a, 1 H).	CDCl ₃	411 [M+H] ⁺
271	4,6-difluoro-1'-[8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 265)	1,92-1,98 (m, 2 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 4,04-4,13 (m, 2 H), 4,23-4,30 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 6,44-6,53 (m, 2 H), 7,08-7,13 (m, 1 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,96-8,00 (m, 1 H), 11,52 (s a, 1 H).	CDCl ₃	427 [M+H] ⁺

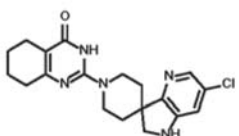
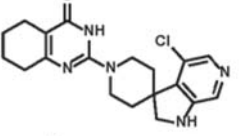
[Tabla 82]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
272	4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 266)	1,92-1,99 (m, 2 H), 2,38-2,47 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 4,03-4,12 (m, 2 H), 4,39-4,46 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 6,33 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 7,02-7,07 (m, 1 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,46-7,49 (m, 1 H), 7,58- 7,62 (m, 1 H), 7,90-7,93 (m, 1 H), 8,58- 8,62 (m, 2 H), 10,77 (s a, 1 H).	CDCl ₃	488 [M+H] ⁺
273	4,6-difluoro-1'-[8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 267)	1,96- 2,03 (m, 2 H), 2,38-2,47 (m, 2 H), 4,06-4,15 (m, 2 H), 4,33-4,40 (m, 2 H), 4,89-4,93 (m, 4 H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,46-6,52 (m, 1 H), 7,09-7,14 (m, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,59-7,63 (m, 1 H), 7,97-8,00 (m, 1 H), 8,58-8,62 (m, 2 H), 11,09 (s a, 1H).	CDCl ₃	504 [M+H] ⁺
274	4,6-difluoro-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 268)	1,64 - 1,80 (m, 4H), 1,96 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,30-2,43 (m, 4H), 2,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 6,24 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,50 (t, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 10,67 (s a, 1H).	CDCl ₃	505 [M+H] ⁺

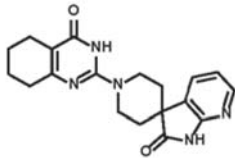
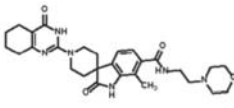
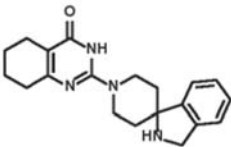
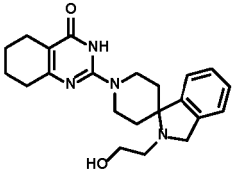
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
275	2-(4,7-dimetilspiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 269)	1,51 - 1,74 (m, 6 H) 1,99 (s, 3 H) 2,00 - 2,11 (m, 2 H) 2,17 (s, 3 H) 2,24 (s a, 2 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 2,91 (t, J = 12,47 Hz, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 4,19 - 4,39 (m, 2 H) 5,21 (s, 1 H) 6,22 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 10,97 (s a, 1 H)	DMSO-d6	365 [M+H] ⁺ .
276	2-(1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo [2,3-c]piridin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 270)	1,66 - 1,79 (m, 4 H) 1,80 - 2,00 (m, 4 H) 2,35 - 2,57 (m, 4 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,83 (s a, 1 H) 4,16 - 4,32 (m, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,98 - 8,10 (m, 2 H)	CDCl3	338 [M+H] ⁺ .
277	2-(1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo [3,2-b]piridin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 271)	1,65 - 1,81 (m, 6 H) 2,02 - 2,19 (m, 2 H) 2,38 - 2,50 (m, 4 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 3,76 (s a, 1 H) 4,16 (d, J = 14,55 Hz, 2 H) 6,82 - 6,88 (m, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 1 H)	CDCl3	338 [M+H] ⁺ .

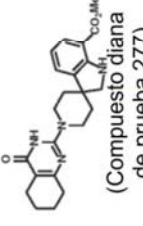
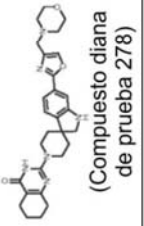
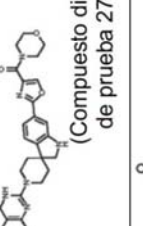
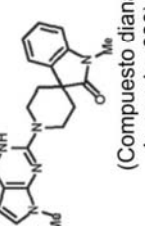
[Tabla 83]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
278	2-(6'-cloroespiro-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 272)	1,63 - 1,83 (m, 6 H) 2,00 - 2,12 (m, 2 H) 2,36 - 2,52 (m, 4 H) 3,31 - 3,44 (m, 2 H) 3,57 (s, 2 H) 3,86 (s, 1 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H)	CDCl3	372 [M+H] ⁺ .
279	2-(4'-cloro-1',2'-dihidro[piperidin-4,3'-pirolo[2,3-c]piridina]-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 273)	1,67 - 1,81 (m, 4 H) 1,84 - 1,91 (m, 4 H) 2,37 - 2,53 (m, 4 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,60 (d, J = 1,3 Hz, 2 H) 4,13 - 4,24 (m, 2 H) 4,53 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H)	CDCl3	372 [M+H] ⁺ .

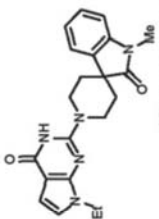
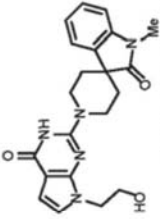
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
280	1-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-b] piridin-2'(1'H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 274)	1,67 - 1,79 (m, 4 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 2,45 - 2,53 (m, 2 H) 3,87 - 4,07 (m, 4 H) 6,95 - 7,02 (m, 1 H) 7,49- 7,56 (m, 1 H) 8,10 - 8,21 (m, 1 H)	CDCl ₃	352 [M+H] ⁺ .
281	7-metil-N-(2-morfolinoetil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 275)	1,20-1,80 (m, 8 H), 1,90-2,00 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,40- 2,70 (m, 6 H), 3,50- 3,60 (m, 2 H), 3,70- 3,80 (m, 4 H), 3,95- 4,15 (m, 4 H), 6,35 (s a, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 9,15 (s a, 1 H).	CDCl ₃	521 [M+H] ⁺ .
282	2-(espiro[isoindolin-1,4'-piperidin]-1'-il-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 276)	1,62-1,77 (m, 6 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 2,30-2,35 (m, 2 H), 2,44-2,50 (m, 2 H), 3,27-3,36 (m, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,46- 4,53 (m, 2 H), 7,12- 7,17 (m, 1 H), 7,22- 7,27 (m, 3 H).	CDCl ₃	337 [M+H] ⁺ .
283	2-[2-(2-hidroxietil)espiro[isoindolin-1,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona		1,65- 1,87 (m, 6 H), 1,97-2,06 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 3,50-3,59 (m, 2 H), 3,66- 3,71 (m, 2 H), 3,72-3,77 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,34- 4,41 (m, 2 H), 7,23- 7,31 (m, 3 H), 7,55- 7,59 (m, 1 H), 11,68 (s a, 1 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺ .

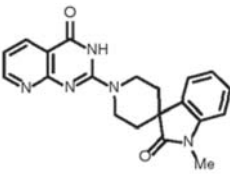
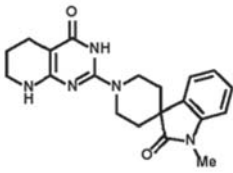
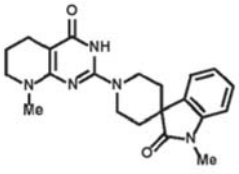
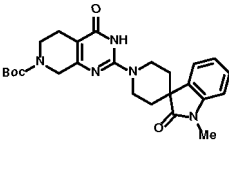
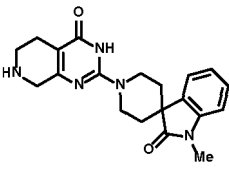
[Tabla 84]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
284	1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxilato de metilo	 (Compuesto diana de prueba 277)	1,64-1,78 (m, 4 H), 1,81-1,95 (m, 4 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,02-3,11 (m, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 6,12 (s a, 1 H), 6,59-6,63 (m, 1 H), 7,10-7,13 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 11,43 (s a, 1 H).	CDCI3	395 [M+H] ⁺
285	2-[6-(4-(morfolinometiloxazol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 278)	1,65-2,00 (m, 8 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45-2,60 (m, 6 H), 3,05-3,15 (m, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 11,80 (s a, 1 H).	CDCI3	503 [M+H] ⁺
286	2-[6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 279)	1,60-1,80 (m, 4 H), 1,80-2,00 (m, 4 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,60 (m, 2 H), 3,05-3,25 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,70-3,85 (m, 6 H), 4,15-4,30 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H).	CDCI3	517 [M+H] ⁺
287	1-metil-1'-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 280)	1,93-1,98 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 4,13-4,17 (m, 4 H), 6,44 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 10,85 (s a, 1 H).	CDCI3	364 [M+H] ⁺

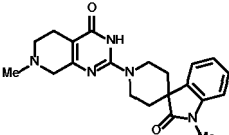
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
288	1-metil-1'-(7-etil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 281)	1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,93-1,98 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 4,04 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,11-4,17 (m, 4 H), 6,44 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,85-6,89 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 2 H), 10,89 (s a, 1 H).	CDCl ₃	378 [M+H] ⁺
289	1'-[7-(2-hidroxietil)-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il]-1-metilespiro[indolin-3,4piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 282)	1,94-1,98 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,92-3,97 (m, 2 H), 4,02-4,25 (m, 7 H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 10,39 (s a, 1 H).	CDCl ₃	394 [M+H] ⁺

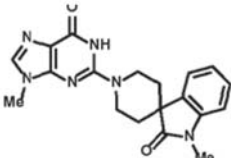
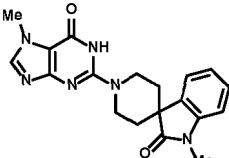
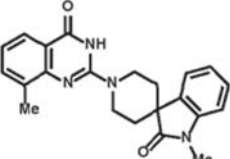
[Tabla 85]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
290	1-metil-1'-(4-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 283)	1,96-2,07 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 4,24-4,31 (m, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,87-6,90 (m, 1 H), 7,06-7,10 (m, 2 H), 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 8,33 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1 H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 2,0$ Hz, 1H).	CDCl ₃	362 [M+H] ⁺ .
291	1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 284)	1,75-1,82 (m, 2 H), 1,85-1,91 (m, 4 H), 2,35-2,42 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,26-3,32 (m, 2 H), 4,02-4,17 (m, 4 H), 4,67-4,73 (m, 1 H), 6,83-6,88 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 11,77 (s a, 1 H).	CDCl ₃	366 [M+H] ⁺ .
292	1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 285)	1,79-1,92 (m, 6 H), 2,42-2,47 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,21-3,27 (m, 5 H), 4,03-4,14 (m, 4 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 11,03 (s a, 1 H).	CDCl ₃	380 [M+H] ⁺ .
293	1'-[7-(<i>terc</i> -butilcarbonil)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 286)	1,47 (s, 9 H), 1,87-1,94 (m, 4 H), 2,38-2,44 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,51-3,57 (m, 2 H), 4,10-4,24 (m, 6 H), 6,86-6,90 (m, 1 H), 7,06-7,10 (m, 1 H), 7,26-7,34 (m, 2 H), 11,85 (s a, 1 H).	CDCl ₃	466 [M+H] ⁺ .
294	1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 287)	1,88-1,93 (m, 4 H), 2,37 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,01 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 4,06-4,17 (m, 4 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,27-7,33 (m, 2 H).	CDCl ₃	366 [M+H] ⁺ .

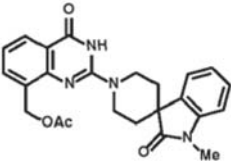
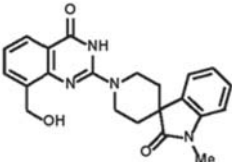
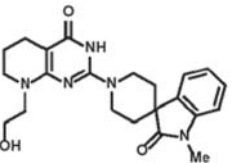
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
295	1-metil-1'-(7-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,87-1,93 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,44-2,50 (m, 2 H), 2,56-2,61 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,27 (s, 2 H), 4,05-4,17 (m, 4 H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 11,44 (s a, 1 H).	CDCl ₃	380 [M+H] ⁺

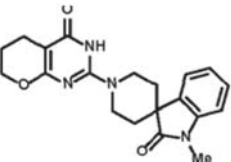
[Tabla 86]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
296	1-metil-1'-(9-metil-6-oxo-6,9-dihidro-1H-purine-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 286)	1,91-2,04 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 4,19-4,25 (m, 4 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 11,06 (s a, 1 H).	CDCl ₃	365 [M+H] ⁺
297	1-metil-1'-(7-metil-6-oxo-6,7-dihidro-1H-purine-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona		1,90-2,01 (m, 4 H), 3,23 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,13-4,24 (m, 4 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1 H), 7,25-7,33 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 10,84 (s a, 1 H).	CDCl ₃	365 [M+H] ⁺
298	1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 287)	1,97-2,03 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 4,16-4,27 (m, 4 H), 6,87-6,90 (m, 1 H), 7,01-7,10 (m, 2 H), 7,29-7,34 (m, 2 H), 7,45-7,48 (m, 1 H), 7,88-7,91 (m, 1 H), 10,73 (s a, 1 H).	CDCl ₃	375 [M+H] ⁺

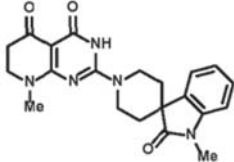
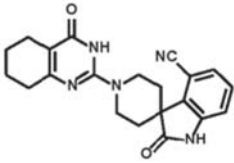
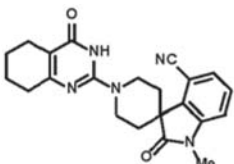
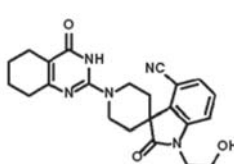
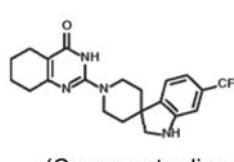
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
299	[2-(1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-8-il]acetato de etilo	 (Compuesto diana de prueba 288)	1,96-2,01 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 4,16-4,27 (m, 4 H), 5,47 (s, 2 H), 6,87-6,90 (m, 1 H), 7,05-7,14 (m, 2 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 7,63-7,66 (m, 1 H), 7,99-8,03 (m, 1 H), 10,79 (s, 1 H).	CDCl ₃	433 [M+H] ⁺
300	1'-[8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 289)	1,99-2,05 (m, 4 H), 3,25 (s, 3 H), 4,20-4,25 (m, 4 H), 4,90 (s, 2 H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,06-7,11 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 7,47-7,50 (m, 1 H), 7,94-7,97 (m, 1 H), 11,05 (s, 1 H).	CDCl ₃	391 [M+H] ⁺
301	1'-[8-(2-hidroxietil)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 290)	1,81-1,92 (m, 6 H), 2,41-2,46 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,33-3,38 (m, 2 H), 3,66-3,70 (m, 2 H), 3,76-3,79 (m, 2 H), 4,05-4,09 (m, 4 H), 6,84-6,87 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 10,98 (s, 1 H).	CDCl ₃	410 [M+H] ⁺

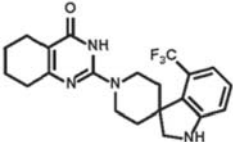
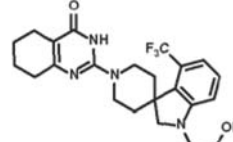
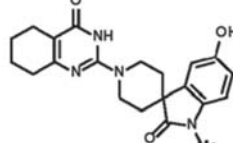
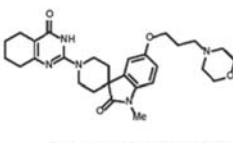
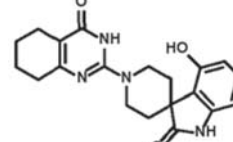
[Tabla 87]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
302	2-(1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-3,5,6,7-tetrahidropirano[2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 291)	1,84- 1,93 (m, 6 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 4,19-4,26 (m, 4 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,12,02 (s, 1 H).	CDCl ₃	367 [M+H] ⁺

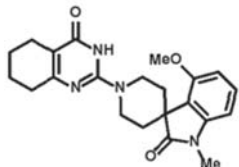
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
303	8-metil-2-(1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4,5(3H, 6H)-diona	 (Compuesto diana de prueba 292)	1,80-1,93 (m, 4 H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 3,54 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,18-4,26 (m, 2 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 7,04-7,09 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2 H), 13,37 (s a, 1 H).	CDCI3	394 [M+H] ⁺
304	2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 293)	1,60-1,79 (m, 6 H), 2,21-2,30 (m, 4 H), 2,37-2,42 (m, 2 H), 3,58-3,67 (m, 2 H), 4,24-4,35 (m, 2 H), 7,17 (dd, J = 6,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,37-7,43 (m, 2 H), 10,82 (s a, 1 H), 11,12 (s a, 1 H).	DMSO-d6	376 [M+H] ⁺
305	1-metil-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 294)	1,64-1,78 (m, 6 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,46-2,50 (m, 2 H), 2,54-2,63 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,83-3,91 (m, 2 H), 4,38-4,44 (m, 2 H), 7,04 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 10,92 (s a, 1 H).	CDCI3	390 [M+H] ⁺
306	1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-4-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 295)	1,65-1,80 (m, 6 H), 2,34- 2,39 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 3,80-3,94 (m, 6 H), 4,35- 4,42 (m, 2 H), 7,19 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,34-7,39 (m, 1 H), 10,74 (s a, 1 H).	CDCI3	420 [M+H] ⁺
307	2-[6-(trifluorometil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 296)	1,64-1,97 (m, 8 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 3,04-3,13 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,93 (s a, 1 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,96-7,00 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 11,63 (s a, 1 H).	CDCI3	405 [M+H] ⁺

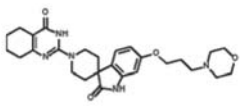
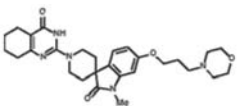
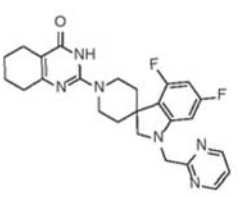
[Tabla 88]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
308	2-[4-(trifluorometil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 297)	1,65-1,84 (m, 6 H), 2,29-2,40 (m, 4 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,98 (s a, 1 H), 4,34-4,41 (m, 2 H), 6,81-6,84 (m, 1 H), 7,00-7,03 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 1 H), 10,88 (s a, 1 H).	CDCI3	405 [M+H] ⁺
309	2-[1-(2-hidroxietil)-4-(trifluorometil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 298)	1,64-1,81 (m, 6 H), 2,31-2,40 (m, 4 H), 2,47-2,52 (m, 2 H), 2,98-3,07 (m, 2 H), 3,34 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,39-4,45 (m, 2 H), 6,75 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 11,27 (s a, 1 H).	CDCI3	449 [M+H] ⁺
310	5-hidroxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 299)	1,61-1,76 (m, 8 H), 2,24-2,29 (m, 2 H), 2,37-2,43 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,86-3,97 (m, 4 H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 11,11 (s a, 1 H).	DMSO-d6	381 [M+H] ⁺
311	1-metil-5-(3-morfolinopropoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 300)	1,65-1,78 (m, 4 H), 1,82-2,01 (m, 6 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,46-2,56 (m, 8 H), 3,19 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 3,96-4,01 (m, 2 H), 4,06-4,12 (m, 4 H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 11,04 (s a, 1 H).	CDCI3	508 [M+H] ⁺
312	4-hidroxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 301)	1,52-1,71 (m, 6 H), 2,23-2,41 (m, 6 H), 3,63-3,71 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 2 H), 6,29-6,32 (m, 1 H), 6,94-6,99 (m, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 11,01 (s a, 1 H).	DMSO-d6	367 [M+H] ⁺

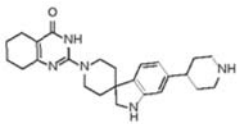
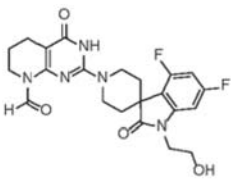
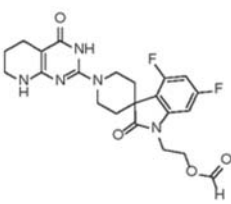
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
313	4-metoxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 302)	1,63-1,79 (m, 6 H), 2,31-2,38 (m, 2 H), 2,46-2,58 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83-3,92 (m, 2 H), 4,29-4,36 (m, 2 H), 6,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 11,26 (s a, 1 H).	CDCI3	395 [M+H] ⁺ .

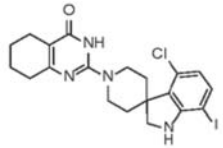
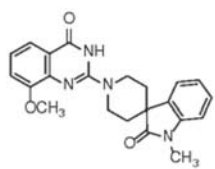
[Tabla 89]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
314	6-(3-morfolinopropoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 303)	1,64-2,00 (m, 10 H), 2,35-2,40 (m, 2 H), 2,43-2,55 (m, 8 H), 3,70-3,74 (m, 4 H), 3,98-4,11 (m, 6 H), 6,52-6,56 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,34 (s a, 1 H), 11,33 (s a, 1 H).	CDCI3	494 [M+H] ⁺ .
315	1-metil-6-(3-morfolinopropoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 304)	1,62-1,77 (m, 4 H), 1,79-2,03 (m, 6 H), 2,30-2,35 (m, 2 H), 2,43-2,57 (m, 8 H), 3,19 (s, 3 H), 3,70-3,75 (m, 4 H), 4,02-4,17 (m, 6 H), 6,45 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 11,86 (s a, 1 H).	CDCI3	508 [M+H] ⁺ .
316	2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-2-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 305)	1,60-1,75 (m, 4 H), 1,75-1,90 (m, 2 H), 2,20-2,40 (m, 4 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 4,45-4,50 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 6,00-6,10 (m, 2 H), 7,22 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 11,70 (s a, 1 H).	CDCI3	465 [M+H] ⁺ .

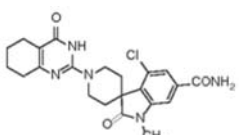
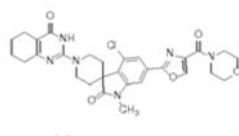
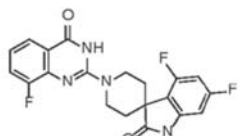
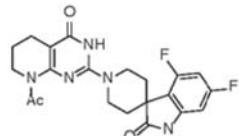
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
317	2-[6-(piperidin-4-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 306)	1,70-2,10 (m, 12 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,45- 2,55 (m, 2 H), 2,75-2,90 (m, 1 H), 3,05-3,25 (m, 4 H), 3,45- 3,55 (m, 2 H), 3,60-3,65 (m, 2 H), 4,20-4,35 (m, 2 H), 6,55-6,65 (m, 2 H), 6,95-7,05 (m, 1 H).	CD3OD	420 [M+H] ⁺
318	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-formil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 307)	1,80- 1,90 (m, 6 H), 2,25- 2,35 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,80- 4,00 (m, 6 H), 4,25- 4,35 (m, 2 H), 6,45-6,60 (m, 2 H), 9,67 (s, 1 H), 11,50 (s a, 1 H).	CDCl3	460 [M+H] ⁺
319	4,6-difluoro-1-(2-formiloxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 308)	1,80- 1,90 (m, 4 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,40- 2,50 (m, 2 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 3,80- 3,90 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,15-4,25 (m, 2 H), 4,40- 4,45 (m, 2 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,45-6,55 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H).	CDCl3	460 [M+H] ⁺

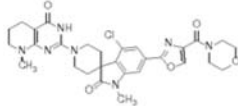
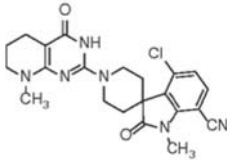
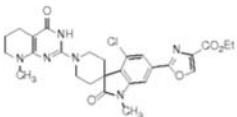
[Tabla 90]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
320	2-(4-cloro-7-yodoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 309)	1,60-1,90 (m, 4 H), 2,20-2,40 (m, 4 H), 2,55-2,65 (m, 2 H), 2,75-2,95 (m, 4 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 4,25-4,45 (m, 2 H), 5,81 (s a, 1 H), 6,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).	DMSO-d6	497 [M+H] ⁺
321	1'-(8-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 310)	1,95-2,05 (m, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,20-4,35 (m, 4 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 7,05-7,15 (m, 3 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,60-8,25 (m, 1 H), 11,00-11,40 (m, 1 H).	CDCl3	391 [M+H] ⁺

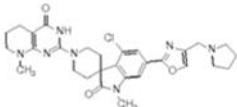
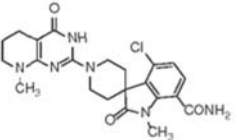
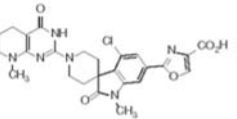
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	LEN EM m/z
322	4-cloro-1-metil-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 311)	1,60-1,75 (m, 6 H), 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,55-3,70 (m, 2 H), 4,25-4,40 (m, 2 H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,55-7,60 (m, 2 H), 8,09 (s a, 1 H), 11,10 (s a, 1 H).	DMSO-d6	442 [M+H] ⁺ .
323	4-cloro-1-metil-6-[4-(mopholine-4-carbonil)oxazol-2-il]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 312)	1,60-1,80 (m, 6 H), 2,30-2,40 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,70- 2,85 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,70-3,95 (m, 8 H), 4,10-4,30 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 11,15 (s a, 1 H).	CDCl3	579 [M+H] ⁺ .
324	4,6-difluoro-1'-(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 313)	1,90-2,00 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 4 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 6,45-6,55 (m, 1 H), 6,55-6,60 (m, 1 H), 7,00-7,10 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 1 H), 7,75-7,85 (m, 1 H), 10,85 (s a, 1 H).	CDCl3	445 [M+H] ⁺ .
325	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-acetil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 314)	1,80-1,95 (m, 4 H), 2,20-2,35 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 3,75-4,05 (m, 8 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 6,45-6,60 (m, 2 H), 11,75-12,10 (m, 1 H).	CDCl3	474 [M+H] ⁺ .

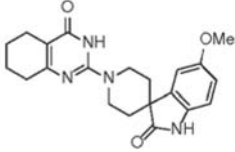
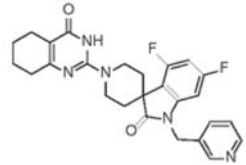
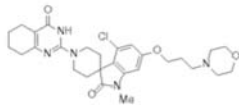
[Tabla 91]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
326	4-cloro-6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 315)	1,60-1,70 (m, 2 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,85 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 5 H), 3,75-3,95 (m, 8 H), 4,15-4,30 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H).	CDCl ₃	594 [M+H] ⁺ .
327	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carbonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 316)	1,55-1,65 (m, 2 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,85 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,75-3,90 (m, 2 H), 4,35-4,45 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).	CDCl ₃	439 [M+H] ⁺ .
328	4-cloro-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 317)	1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,60-1,70 (m, 2 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,85 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,25-3,35 (m, 5 H), 3,80-3,95 (m, 2 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H).	CDCl ₃	553 [M+H] ⁺ .

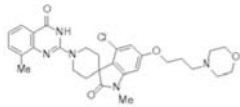
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
329	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazol-2-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 318)	1,55-1,70 (m, 2 H), 1,75-1,95 (m, 6 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,65-2,85 (m, 6 H), 3,08 (s, 3 H), 3,15-3,30 (m, 5 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,80-3,90 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,65-7,75 (m, 2 H).	CDCl ₃	564 [M+H] ⁺ .
330	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-carboxamida	 (Compuesto diana de prueba 319)	1,55- 1,60 (m, 2 H), 1,75-1,85 (m, 2 H), 2,25-2,35 (m, 2 H), 2,55- 2,65 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (s a, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 10,38 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	457 [M+H] ⁺ .
331	ácido 2-[4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il] oxazol-4-carboxílico	 (Compuesto diana de prueba 320)	1,65- 1,75 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 2 H), 2,50-2,60 (m, 2 H), 2,65- 2,75 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,30-3,40 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,35-4,50 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H).	CDCl ₃	525 [M+H] ⁺ .

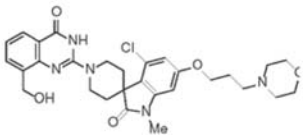
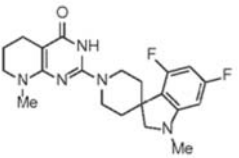
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
332	5-metoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 321)	1,58-1,77 (m, 4 H), 1,84- 2,00 (m, 4 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,00-4,12 (m, 4 H), 6,73-6,77 (m, 1 H), 6,84- 6,87 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H), 11,26 (s a, 1 H).	CDCl ₃	381 [M+H] ⁺ .
333	4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 322)	1,65-1,78 (m, 4 H), 1,85-1,92 (m, 2 H), 2,26-2,39 (m, 4 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 4,27-4,34 (m, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 6,31 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 8,57-8,60 (m, 2 H), 11,30 (s a, 1 H).	CDCl ₃	
334	4-cloro-1-metil-6-(3-morfolinopropoxi-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 323)	1,59-1,77 (m, 6 H), 1,93-2,01 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,44-2,54 (m, 8 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 3,81-3,90 (m, 2 H), 4,00-4,04 (m, 2 H), 4,38-4,45 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 11,52 (s a, 1 H).	CDCl ₃	542 [M+H] ⁺ .

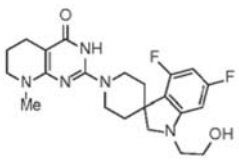
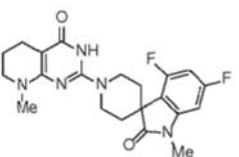
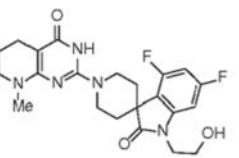
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
335	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)-6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 324)	1,66-1,73 (m, 2 H), 1,93-2,01 (m, 2 H), 2,45-2,54 (m, 9 H), 2,77-2,87 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 3,96-4,05 (m, 4 H), 4,47-4,55 (m, 2 H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99-7,04 (m, 1 H), 7,43-7,47 (m, 1 H), 7,88-7,92 (m, 1 H), 11,13 (s a, 1 H).	CDCl ₃	552 [M+H] ⁺ .

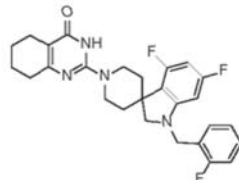
[Tabla 93]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
336	4-cloro-1'-[8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1-metil-6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 325)	1,69- 1,78 (m, 2 H), 1,93-2,01 (m, 2 H), 2,45-2,54 (m, 6 H), 2,75-2,85 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,70- 3,75 (m, 4 H), 4,00-4,10 (m, 4 H), 4,39-4,46 (m, 2 H), 4,74 (s a, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 6,35 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,05-7,10 (m, 1 H), 7,46-7,49 (m, 1 H), 7,95-7,98 (m, 1 H), 11,18 (s a, 1 H).	CDCl ₃	568 [M+H] ⁺ .
337	2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 326)	1,74-1,87 (m, 4 H), 2,18-2,27 (m, 2 H), 2,44-2,48 (m, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 2,91-3,00 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 5,94 (dd, J = 9,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,02-6,08 (m, 1 H), 10,82 (s a, 1 H).	CDCl ₃	402 [M+H] ⁺ .

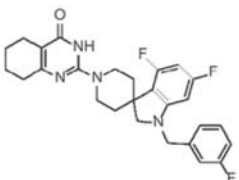
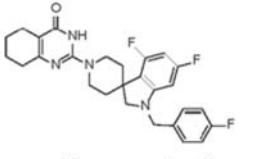
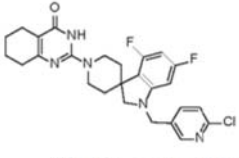
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
338	2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 327)	1,65-1,78 (m, 4 H), 1,87-1,97 (m, 2 H), 2,27- 2,32 (m, 2 H), 2,82-2,91 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 3,19-3,24 (m, 4 H), 3,56-3,61 (m, 4 H), 4,27- 4,34 (m, 2 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,10-6,19 (m, 2 H), 10,31 (s a, 1 H).	DMSO-d6	432 [M+H] ⁺ .
339	4,6-difluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 328)	1,78-1,87 (m, 4 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,86-3,94 (m, 2 H), 4,21-4,27 (m, 2 H), 6,42 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 6,45-6,51 (m, 1 H), 10,82 (s a, 1 H).	CDCl3	416 [M+H] ⁺ .
340	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 329)	1,79-1,88 (m, 4 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,42- 2,47 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,28 (m, 2 H), 3,82-3,91 (m, 6 H), 4,16-4,23 (m, 2 H), 6,42- 6,48 (m, 1 H), 6,55 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H).	CDCl3	446 [M+H] ⁺ .

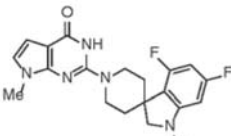
[Tabla 94]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
341	2-[4,6-difluoro-1-(2-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 330)	1,63-1,82 (m, 6 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,33-2,38 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,86-2,95 (m, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 4,35-4,43 (m, 4 H), 6,01-6,09 (m, 2 H), 7,06-7,15 (m, 2 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 11,49 (s a, 1 H).	CDCl3	481 [M+H] ⁺ .

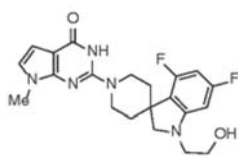
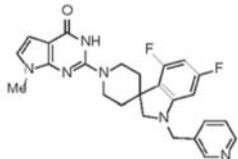
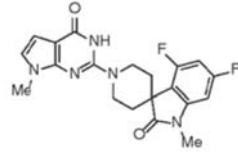
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
342	2-[4,6-difluoro-1-(3-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 331)	1,64-1,84 (m, 6 H), 2,22-2,31 (m, 2 H), 2,32-2,38 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,85-2,94 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 5,97 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,05-6,11 (m, 1 H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 7,04-7,08 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 11,82 (s a, 1 H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺ .
343	2-[4,6-difluoro-1-(4-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 332)	1,64-1,82 (m, 6 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,32-2,37 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,84-2,93 (m, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,36-4,43 (m, 2 H), 6,00 (dd, J = 9,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,04-6,10 (m, 1 H), 7,01-7,07 (m, 2 H), 7,22-7,27 (m, 2 H), 11,47 (s a, 1 H).	CDCl ₃	481 [M+H] ⁺ .
344	2-{1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,6-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 333)	1,66-1,82 (m, 6 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,84-2,94 (m, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,33-4,40 (m, 2 H), 6,01 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1 H), 6,09-6,16 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,57-7,61 (m, 1 H), 8,34 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 11,06 (s a, 1 H).	CDCl ₃	498 [M+H] ⁺ .

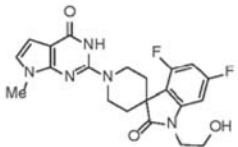
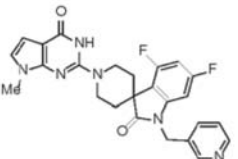
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
345	2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 334)	1,81-1,87 (m, 2 H), 2,24-2,33 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 3,03-3,11 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 4,25-4,31 (m, 2 H), 5,96 (dd, J = 9,7, 2,0 Hz, 1 H), 6,03-6,09 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 9,40 (s a, 1 H).	CDCl ₃	[M+H] ⁺

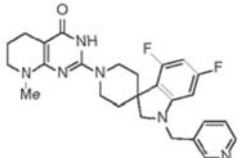
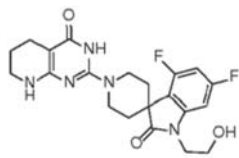
[Tabla 95]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
346	2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 335)	1,71-1,77 (m, 2 H), 1,97-2,06 (m, 2 H), 2,91-3,00 (m, 2 H), 3,21-3,25 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,58-3,63 (m, 4 H), 4,27-4,34 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,11-6,21 (m, 2 H), 6,25 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 10,77 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	[M+H] ⁺
347	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona	 (Compuesto diana de prueba 336)	1,79-1,86 (m, 2 H), 2,26-2,36 (m, 2 H), 2,93-3,02 (m, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 4,26-4,34 (m, 4 H), 6,03 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,08-6,14 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,61-7,64 (m, 1 H), 8,56-8,59 (m, 2 H), 9,78 (s a, 1 H).	CDCl ₃	498 [M+H] ⁺ .
348	4,6-difluoro-1-metil-1'-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 337)	1,84-1,90 (m, 2 H), 2,26-2,34 (m, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 3,95-4,03 (m, 2 H), 4,14-4,21 (m, 2 H), 6,42-6,51 (m, 3 H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 9,56 (s a, 1 H).	CDCl ₃	400 [M+H] ⁺ .

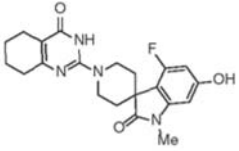
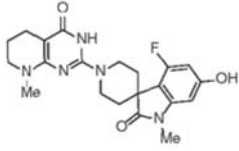
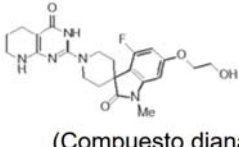
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
349	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 338)	1,86-1,92 (m, 2 H), 2,27-2,36 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,83-4,00 (m, 6 H), 4,18-4,25 (m, 2 H), 4,41-4,47 (m, 2 H), 6,52-6,57 (m, 2 H), 10,05 (s a, 1 H).	CDCl ₃	430 [M+H] ⁺ .
350	4,6-difluoro-1'-(7-metil-4-oxo-4,7-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 339)	1,88-1,94 (m, 2 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,96-4,04 (m, 2 H), 4,21-4,28 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 6,32 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 6,45-6,51 (m, 2 H), 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,58-7,61 (m, 1 H), 8,57-8,60 (m, 2 H), 9,86 (s a, 1 H).	CDCl ₃	477 [M+H] ⁺ .

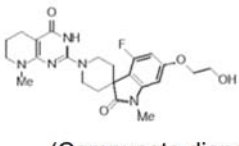
[Tabla 96]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
351	2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona	 (Compuesto diana de prueba 340)	1,73-1,87 (m, 4 H), 2,20-2,29 (m, 2 H), 2,42-2,47 (m, 2 H), 2,81-2,90 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H) 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,37-4,44 (m, 2 H), 6,01 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1 H), 6,06-6,13 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,59-7,63 (m, 1 H), 8,55-8,58 (m, 2 H), 11,00 (s a, 1 H).	CDCl ₃	479 [M+H] ⁺ .
352	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 341)	1,78-1,86 (m, 5 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,39-2,43 (m, 2 H), 3,28-3,33 (m, 2 H), 3,81-3,90 (m, 6 H), 4,16-4,23 (m, 2 H), 4,73 (s a, 1 H), 6,43-6,49 (m, 1 H), 6,53-6,57 (m, 1 H), 10,54 (s a, 1 H).	CDCl ₃	432 [M+H] ⁺ .

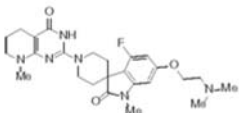
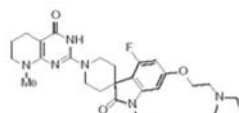
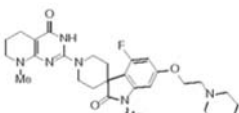
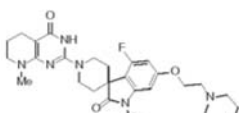
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
353	4-fluoro-6-hidroxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 342)	1,60-1,77 (m, 6 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,23-2,28 (m, 2 H), 2,36-2,41 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,70-3,79 (m, 2 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,20 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 11,09 (s a, 1 H).	CDCl ₃	[M+H] ⁺
354	4-fluoro-6-hidroxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 343)	1,68-1,80 (m, 4 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,29-2,34 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 3,20-3,24 (m, 2 H), 3,70-3,78 (m, 2 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,20 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,05 (s a, 1 H), 10,34 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	414 [M+H] ⁺
355	4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 344)	1,65-1,75 (m, 4 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,25-2,30 (m, 2 H), 3,10-3,19 (m, 5 H), 3,67-3,76 (m, 4 H), 4,00-4,08 (m, 4 H), 4,88 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,39 (s a, 1 H), 6,46 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,27 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	[M+H] ⁺

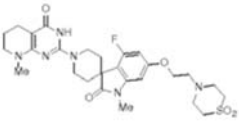
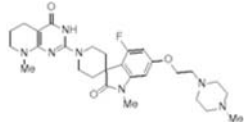
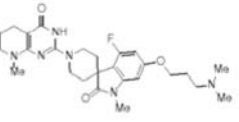
[Tabla 97]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
356	4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 345)	1,71-1,80 (m, 4 H), 1,92-2,01 (m, 2 H), 2,29-2,34 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 3,69-3,79 (m, 4 H), 4,01-4,11 (m, 4 H), 4,88 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,35 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	458 [M+H] ⁺

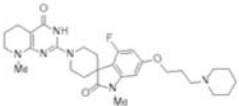
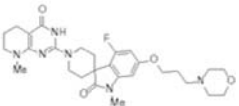
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
357	6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 346)	1,78-1,86 (m, 4 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 2,36 (s, 6 H), 2,45 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,22-3,26 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,18-4,25 (m, 2 H), 6,24-6,30 (m, 2 H), 10,94 (s a, 1 H).	CDCl ₃	458 [M+H] ⁺
358	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 347)	1,79-1,88 (m, 8 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 2,64-2,74 (m, 4 H), 2,92-2,98 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,10-4,22 (m, 2 H), 4,10-4,22 (m, 4 H), 6,25-6,30 (m, 2 H), 10,55 (s a, 1 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺
359	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(2-piperidin-1-il)etoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 348)	1,43- 1,50 (m, 2 H), 1,60-1,67 (m, 4 H), 1,79-1,88 (m, 4 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,44- 2,59 (m, 6 H), 2,77-2,83 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,23- 3,28 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,08-4,18 (m, 4 H), 6,24- 6,29 (m, 2 H).	CDCl ₃	425 [M+H] ⁺
360	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 349)	1,79-1,88 (m, 4 H), 2,15-2,23 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,56-2,60 (m, 4 H), 2,78-2,83 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,23- 3,27 (m, 2 H), 3,72-3,76 (m, 4 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 4,07-4,12 (m, 2 H), 4,13-4,20 (m, 2 H), 6,24- 6,28 (m, 2 H), 10,33 (s a, 1 H).	CDCl ₃	527 [M+H] ⁺

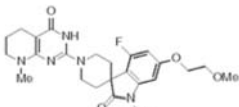
[Tabla 98]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
361	6-[2-(1,1-dioxidotiormolino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 350)	1,78-1,87 (m, 4 H), 2,15-2,24 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,98-3,02 (m, 2 H), 3,05- 3,11 (m, 7 H), 3,14- 3,19 (m, 7 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 4,05- 4,09 (m, 2 H), 4,14- 4,21 (m, 2 H), 6,21-6,26 (m, 2 H), 10,31 (s a, 1 H).	CDCl ₃	575 [M+H] ⁺ .
362	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 351)	1,78-1,87 (m, 4 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,42-2,69 (m, 10 H), 2,80-2,84 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 4,06-4,11 (m, 2 H), 4,13-4,20 (m, 2 H), 6,23-6,28 (m, 2 H), 10,32 (s a, 1 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺ .
363	6-[3-(dimetilamino)propoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 352)	1,79-1,87 (m, 4 H), 1,93-1,99 (m, 2 H), 2,15-2,23 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,43-2,49 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 3,98-4,03 (m, 2 H), 4,14-4,21 (m, 2 H), 6,24-6,28 (m, 2 H), 10,36 (s a, 1 H).	CDCl ₃	499 [M+H] ⁺ .

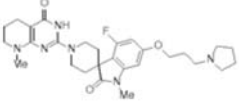
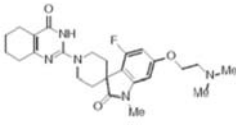
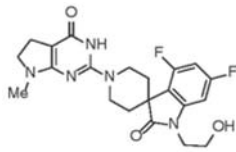
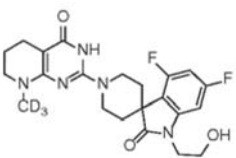
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
364	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(3-piperidin-1-il)propoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 353)	1,42-1,48 (m, 2 H), 1,57-1,63 (m, 4 H), 1,79-1,86 (m, 4 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), 2,15-2,23 (m, 2 H), 2,38-2,49 (m, 8 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 3,98-4,02 (m, 2 H), 4,15-4,22 (m, 2 H), 6,23-6,28 (m, 2 H), 10,58 (s a, 1 H).	CDCl ₃	539 [M+H] ⁺ .
365	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(3-morfolinopropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 354)	1,79-1,87 (m, 4 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), 2,15-2,23 (m, 2 H), 2,43-2,55 (m, 8 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,71-3,76 (m, 4 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,99-4,04 (m, 2 H), 4,16-4,24 (m, 2 H), 6,23-6,29 (m, 2 H), 10,75 (s a, 1 H).	CDCl ₃	541 [M+H] ⁺ .

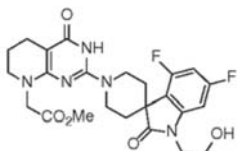
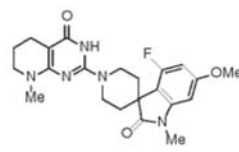
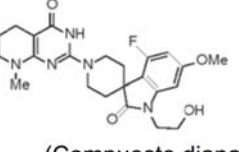
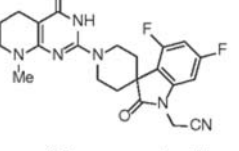
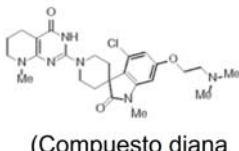
[Tabla 99]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
366	4-fluoro-6-(2-metoxi)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 355)	1,79-1,87 (m, 4 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,25-3,29 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,73-3,77 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 4,09-4,12 (m, 2 H), 4,17-4,23 (m, 2 H), 6,24-6,31 (m, 2 H), 10,76 (s a, 1 H).	CDCl ₃	472 [M+H] ⁺ .

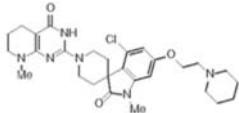
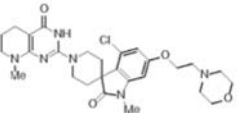
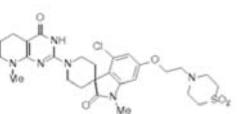
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
367	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 356)	1,77-1,87 (m, 4 H), 1,91-2,01 (m, 4 H), 2,14-2,24 (m, 4 H), 2,43-2,49 (m, 2 H), 2,81-3,01 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,87-3,96 (m, 2 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 4,14-4,21 (m, 2 H), 6,24-6,29 (m, 2 H), 10,47 (s a, 1 H).	CDCl ₃	525 [M+H] ⁺ .
368	6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 357)	1,63-1,77 (m, 4 H), 1,81-1,88 (m, 2 H), 2,15-2,24 (m, 2 H), 2,32-2,42 (m, 8 H), 2,45-2,49 (m, 2 H), 2,77-2,82 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,07-4,11 (m, 2 H), 4,20-4,27 (m, 2 H), 6,25-6,31 (m, 2 H), 11,32 (s a, 1 H).	CDCl ₃	470 [M+H] ⁺ .
369	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(7-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-3H-pirrol-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 358)	1,85-1,91 (m, 2 H), 2,17-2,26 (m, 2 H), 2,66-2,72 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,41-3,47 (m, 2 H), 3,79-3,92 (m, 6 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 6,34-6,41 (m, 1 H), 6,56 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1 H), 10,11 (s a, 1 H).	CDCl ₃	432 [M+H] ⁺ .
370	4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-[8-(metil-d3)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 359)	1,72-1,82 (m, 4 H), 1,96-2,07 (m, 2 H), 2,29-2,35 (m, 2 H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 3,57-3,62 (m, 2 H), 3,65-3,76 (m, 4 H), 4,10-4,18 (m, 2 H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,80-6,87 (m, 1 H), 6,98 (dd, J = 9,3, 2,1 Hz, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	449 [M+H] ⁺ .

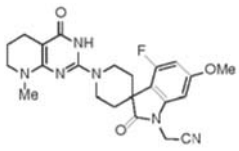
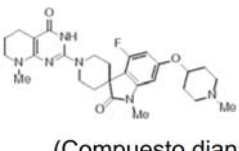
[Tabla 100]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
371	2-{2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-4-oxo-3,5,6,7-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-8(4H)-il}acetato de metilo	 (Compuesto diana de prueba 360)	1,78-1,91 (m, 4 H), 2,16-2,25 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 3,36-3,40 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,80-3,90 (m, 6 H), 4,13-4,19 (m, 4 H), 6,43-6,49 (m, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1 H), 10,79 (s a, 1 H).	CDCl ₃	504 [M+H] ⁺
372	4-fluoro-6-metoxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 361)	1,79-1,87 (m, 4 H), 2,15-2,24 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 4,14-4,21 (m, 2 H), 6,23-6,28 (m, 2 H), 10,45 (s a, 1 H).	CDCl ₃	428 [M+H] ⁺
373	4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 362)	1,81-1,88 (m, 4 H), 2,17-2,25 (m, 2 H), 2,47-2,51 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,24-3,29 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83-3,93 (m, 6 H), 4,06-4,13 (m, 2 H), 6,26 (dd, $J = 11,6, 2,1$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H).	CDCl ₃	458 [M+H] ⁺
374	2-(4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)acetonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 363)	1,80-1,87 (m, 4 H), 2,26-2,34 (m, 2 H), 2,43-2,47 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,76-3,85 (m, 2 H), 4,30-4,37 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 6,56-6,62 (m, 2 H), 11,11 (s a, 1 H).	CDCl ₃	441 [M+H] ⁺
375	4-cloro-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 364)	1,57-1,63 (m, 2 H), 1,80-1,87 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,64-2,70 (m, 2 H), 2,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 2 H), 4,05 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,26-4,33 (m, 2 H), 6,38 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 10,17 (s a, 1 H).	CDCl ₃	501 [M+H] ⁺

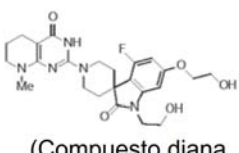
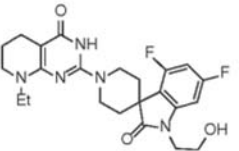
[Tabla 101]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
376	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-(piperidin-1-il)etoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 365)	1,43- 1,49 (m, 2 H), 1,56-1,66 (m, 6 H), 1,80-1,87 (m, 2 H), 2,44- 2,56 (m, 6 H), 2,64-2,73 (m, 2 H), 2,76-2,81 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 2 H), 4,11 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 6,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 10,31 (s a, 1 H).	CDCI3	541 [M+H] ⁺ .
377	4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 366)	1,56-1,63 (m, 2 H), 1,80-1,87 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,55-2,59 (m, 4 H), 2,64-2,73 (m, 2 H), 2,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,72-3,76 (m, 4 H), 3,78-3,87 (m, 2 H), 4,09 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,30-4,37 (m, 2 H), 6,35 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 10,49 (s a, 1 H).	CDCI3	543 [M+H] ⁺ .
378	4-cloro-6-[2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 367)	1,57-1,63 (m, 2 H), 1,80-1,87 (m, 2 H), 2,45-2,49 (m, 2 H), 2,63-2,73 (m, 2 H), 3,00 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,06-3,11 (m, 7 H), 3,14-3,19 (m, 7 H), 3,24-3,28 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 2 H), 4,08 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 4,28-4,35 (m, 2 H), 6,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 10,23 (s a, 1 H).	CDCI3	591 [M+H] ⁺ .

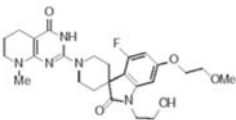
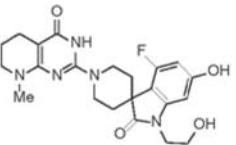
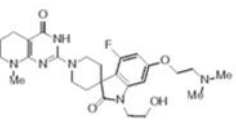
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
379	2-[4-fluoro-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetonitrilo	 (Compuesto diana de prueba 368)	1,80-1,87 (m, 4 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,78-3,87 (m, 5 H), 4,23-4,30 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 6,35 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,84 (s a, 1 H).	CDCI3	453 [M+H] ⁺
380	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 369)	1,79-1,90 (m, 6 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,14-2,23 (m, 2 H), 2,28-2,36 (m, 5 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,65-2,73 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,13-4,20 (m, 2 H), 4,26-4,32 (m, 1 H), 6,23-6,28 (m, 2 H), 10,26 (s a, 1 H).	CDCI3	511 [M+H] ⁺

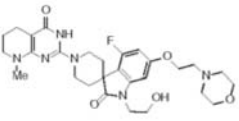
[Tabla 102]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
381	4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 370)	1,69-1,80 (m, 4 H), 1,91-2,00 (m, 2 H), 2,29-2,34 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,20-3,24 (m, 2 H), 3,54-3,59 (m, 2 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).	DMSO-d6	[M+H] ⁺
382	1'-(8-etil-4-oxo-3,4,5,6,7-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-4,6-difluoro-1-(2-hidroxietil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 371)	1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,78-1,87 (m, 4 H), 2,20-2,28 (m, 2 H), 2,40-2,44 (m, 2 H), 3,25-3,29 (m, 2 H), 3,55 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,82-3,90 (m, 6 H), 4,16-4,23 (m, 2 H), 6,41-6,47 (m, 1 H), 6,56 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H).	CDCI3	460 [M+H] ⁺

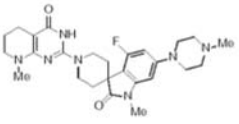
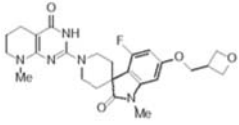
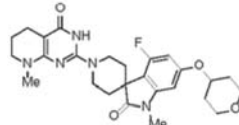
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
383	4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-6-(2-metoxietoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 372)	1,80- 1,87 (m, 4 H), 2,16-2,25 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,72-3,75 (m, 2 H), 3,81- 3,93 (m, 6 H), 4,07-4,11 (m, 2 H), 4,13-4,19 (m, 2 H), 6,27 (dd, J = 11,6, 2,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).	CDCI3	502 [M+H] ⁺
384	4-fluoro-6-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 373)	1,69-1,80 (m, 4 H), 1,91-2,00 (m, 2 H), 2,29-2,34 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,20-3,24 (m, 2 H), 3,54-3,59 (m, 2 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,18 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).	DMSO-d6	444 [M+H] ⁺
385	6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 374)	1,80- 1,86 (m, 4 H), 2,16-2,24 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 2,43-2,47 (m, 2 H), 2,70-2,73 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,81- 3,93 (m, 6 H), 4,01-4,05 (m, 2 H), 4,13-4,20 (m, 2 H), 6,26 (dd, J = 11,6, 2,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).	CDCI3	515 [M+H] ⁺

[Tabla 103]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
386	4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 375)	1,79-1,87 (m, 4 H), 2,16-2,25 (m, 2 H), 2,44-2,48 (m, 2 H), 2,55-2,59 (m, 4 H), 2,77-2,81 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,71-3,75 (m, 4 H), 3,82-3,92 (m, 6 H), 4,05-4,09 (m, 2 H), 4,12-4,18 (m, 2 H), 6,26 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCI3	557 [M+H] ⁺

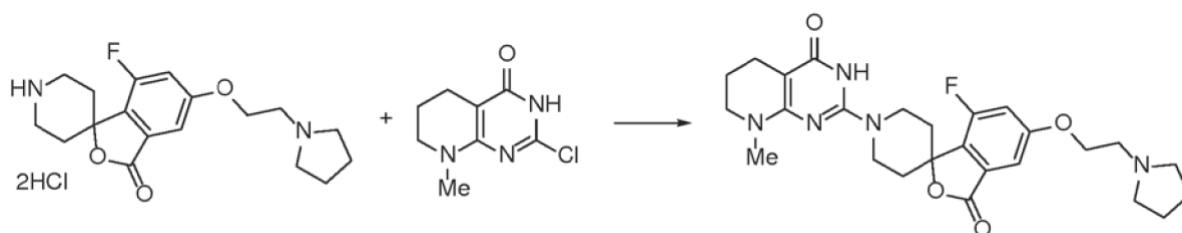
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
387	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 376)	1,80-1,87 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,55-2,60 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,21-3,27 (m, 6 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 6,19-6,25 (m, 2 H), 10,32 (s a, 1 H).	CDCl ₃	496 [M+H] ⁺
388	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 377)	1,79-1,86 (m, 4 H), 2,15-2,24 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,40-3,47 (m, 1 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,17-4,24 (m, 4 H), 4,54-4,58 (m, 2 H), 4,87-4,92 (m, 2 H), 6,25-6,30 (m, 2 H), 10,76 (s a, 1 H).	CDCl ₃	484 [M+H] ⁺
389	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	 (Compuesto diana de prueba 378)	1,75-1,86 (m, 6 H), 1,99-2,07 (m, 2 H), 2,15- 2,24 (m, 2 H), 2,43- 2,48 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,56-3,63 (m, 2 H), 3,88-4,01 (m, 4 H), 4,16- 4,23 (m, 2 H), 4,43- 4,49 (m, 1 H), 6,24-6,28 (m, 2 H), 10,63 (s a, 1 H).	CDCl ₃	498 [M+H] ⁺

(Ejemplo 395)

- 5 4-fluoro-1'-(4-hidrox-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona

[Producto quím. 70]



- 10 Primero, se pusieron diclorhidrato de 4-fluoro-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona (44,9 mg) y 2-cloro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (22,0 mg) en un vial de reacción de microondas, y se añadieron al mismo etanol (1 ml) y trietilamina (46 μ l). El recipiente se colocó en el aparato de reacción de microondas, y se dejó que transcurriera una reacción a 150 °C durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, el disolvente se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (cloroformo/metanol = 95/5 a 85/15) para obtener el compuesto del título (28,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

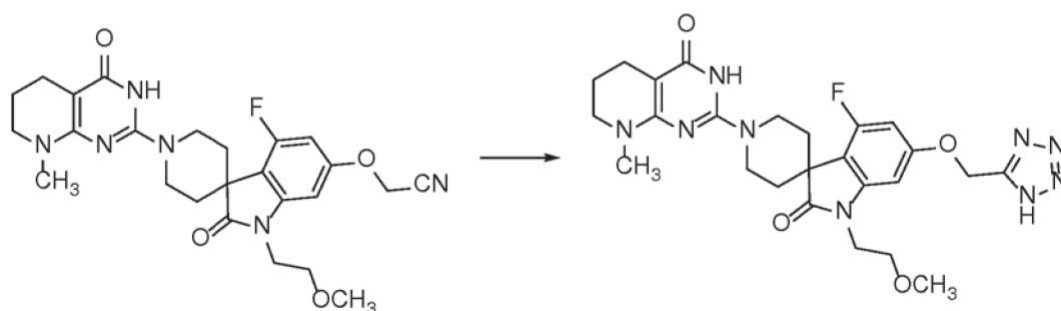
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ: 1,69-1,93 (m, 8H), 2,18-2,50 (m, 4H), 2,69 (s a, 4H), 2,97 (t J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,15-3,43 (m, 4H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,64 (d a, J = 10,2 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 498 [M+H]⁺.

(Ejemplo 418)

- 10 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona

[Producto quím. 71]



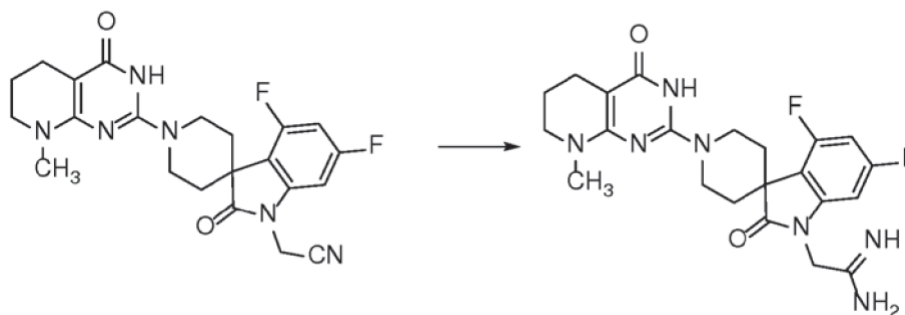
- 15 Se añadieron azida sódica (12 mg) y cloruro de amonio (10 mg) a una solución de 2-[[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi]acetonitrilo (30 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla se agitó con irradiación con microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se añadieron salmuera y ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, seguido de seis veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua = 5/95 a 80/20) para obtener el compuesto del título (12 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65-1,80 (m, 4H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 5H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

EM (IEN) m/z: 540 [M+H]⁺.

(Ejemplo 430) [4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1(2H-il)etanimidamida

[Producto quím. 72]



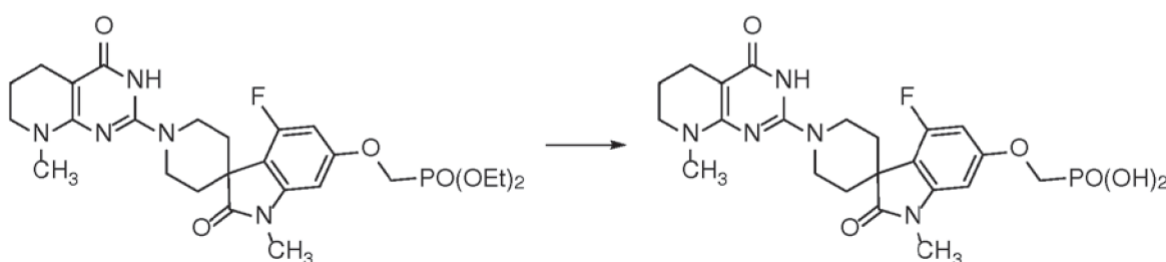
Primero, se suspendió 2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il]acetonitrilo (38 mg) en metanol (2 ml), después se le añadió una solución 1 M de metóxido sódico metanol (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la misma

cloruro de amonio (14 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. Después de eso, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de cinco veces de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua = 5/95 a 80/20) para obtener el compuesto del título (19 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,80-1,90 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,70-6,75 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H). EM (IEN) m/z: 458 [M+H]⁺.

(Ejemplo 442)

ácido (([4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi)metil)fosfónico

[Producto quím. 73]



Se añadió bromuro de trimetilsililo (0,024 ml) a una solución de (([1'-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-fluoro-1-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-il]oxi)metil)diethyl fosfonato (21 mg) en diclorometano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró y se secó, se le añadió metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua = 5/95 a 80/20) para obtener el compuesto del título (9,5 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,75-2,05 (m, 4H), 2,10-2,55 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,85-4,25 (m, 6H), 6,45-6,65 (m, 2H).

EM (IEN) m/z: 508 [M+H]⁺.

Los compuestos del Ejemplo 390 al Ejemplo 394, del Ejemplo 396 al Ejemplo 417, del Ejemplo 419 al Ejemplo 429, del Ejemplo 431 al Ejemplo 441 y del Ejemplo 443 al Ejemplo 474 presentados a continuación en las Tablas 104 a 119 se obtuvieron cada uno de acuerdo con una combinación de algunos métodos entre los métodos utilizados en los ejemplos descritos anteriormente y sus métodos aplicados, así como los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados mediante el uso de materiales tales como reactivos disponibles comercialmente, compuestos sintetizados de acuerdo con los métodos conocidos por la bibliografía y sus métodos aplicados, y los intermedios en los ejemplos descritos anteriormente.

[Tabla 104]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
390	6-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,17 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,80-1,90 (m, 4 H), 2,10- 2,20 (m, 2 H), 2,30-2,50 (m, 4 H), 2,95-3,05 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,45-3,55 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 6,15-6,25 (m, 2 H).	CDCl ₃	510 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
391	6-(3,8-diazabicyclo [3.2.1]octan-3-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,75-1,95 (m, 8 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,00- 3,10 (m, 5 H), 3,17 (s, 3 H), 3,25- 3,30 (m, 2 H), 3,40- 3,50 (m, 2 H), 3,70- 3,75 (m, 2 H), 3,85- 4,00 (m, 2 H), 4,00- 4,15 (m, 2 H), 6,05- 6,15 (m, 2 H).	CDCl ₃	508 [M+H] ⁺
392	ácido 2-([4-fluoro]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)acético		1,38-1,49 (m, 2 H), 1,72-1,81 (m, 2 H), 1,83-1,90 (m, 2 H), 2,49-2,54 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 3,30-3,35 (m, 2 H), 3,77-3,94 (m, 4 H), 4,65 (s, 2 H), 6,22-6,28 (m, 2 H).	CDCl ₃	472 [M+H] ⁺
393	6-[(1H-tetrazol-5-il) metoxi]-4-fluoro--1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,64-1,71 (m, 2 H), 1,87-1,95 (m, 2 H), 2,01-2,10 (m, 2 H), 2,57-2,62 (m, 2 H), 3,13-3,15 (m, 6 H), 3,34-3,39 (m, 2 H), 3,95-4,04 (m, 2 H), 4,16-4,23 (m, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,28 (dd, J = 11,2, 2,1, 1 H), 6,33 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).	CDCl ₃	496 [M+H] ⁺
394	4-fluoro-6-{2-[2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]etoxi}-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1 H)-ona		1,73- 1,94 (m, 8 H), 2,14- 2,23 (m, 2 H), 2,41-2,50 (m, 3 H), 2,73- 2,83 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,14- 3,21 (m, 4 H), 3,23- 3,28 (m, 3 H), 3,39- 3,44 (m, 1 H), 3,63- 3,68 (m, 1 H), 3,88- 3,97 (m, 2 H), 4,00- 4,09 (m, 2 H), 4,11- 4,18 (m, 2 H), 6,23- 6,28 (m, 2 H).	CDCl ₃	541 [M+H] ⁺

[Tabla 105]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
396	4-cloro-7-[2-(dimetilamino) etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,55-1,65 (m, 2 H), 1,80- 1,90 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,80 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,80- 3,90 (m, 2 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 4,25-4,35 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).	CDCl ₃	501 [M+H] ⁺
397	4-fluoro-6-(4-(2-metoxietil) piperazin-1-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,79-1,88 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,62-2,69 (m, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,23-3,28 (m, 6 H), 3,38 (s, 3 H), 3,56 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,06-4,13 (m, 2 H), 6,18-6,24 (m, 2 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺
398	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,80-1,88 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,44-2,52 (m, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,22-3,28 (m, 6 H), 3,52-3,60 (m, 1 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 4,63-4,68 (m, 2 H), 4,69-4,74 (m, 2 H), 6,18-6,25 (m, 2 H).	CDCl ₃	538 [M+H] ⁺
399	4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,77-1,87 (m, 4 H), 2,20- 2,30 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,28 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 2 H), 3,96-4,00 (m, 2 H), 4,05-4,09 (m, 2 H), 4,20- 4,31 (m, 4 H), 6,31-6,39 (m, 2 H).	CDCl ₃	526 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
400	6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,79- 1,87 (m, 4 H), 2,21- 2,31 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,73 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,21- 4,30 (m, 4 H), 6,30-6,39 (m, 2 H).	CDCl ₃	553 [M+H] ⁺

[Tabla 106]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
401	7-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidrox-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,77 - 1,97 (m, 4 H), 2,22 - 2,31 (m, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 2,74 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,89 (t a, J = 12,0 Hz, 2 H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,26 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,64 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	485 [M+H] ⁺
402	[4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]acetónitrilo		1,80- 1,87 (m, 4 H), 2,17- 2,26 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 2,56-2,61 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,29 (m, 6 H), 3,80- 3,89 (m, 2 H), 4,18- 4,26 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 6,27-6,32 (m, 2 H).	CDCl ₃	521 [M+H] ⁺
403	6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,80-1,91 (m, 5 H), 2,11-2,23 (m, 5 H), 2,43-2,53 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,15-3,33 (m, 10 H), 3,16-3,30 (m, 9 H), 3,59-3,68 (m, 2 H), 3,75-3,82 (m, 2 H), 3,94 (t, J = 10,6 Hz, 2 H), 4,08-4,18 (m, 2 H), 6,18-6,26 (m, 2 H).	CDCl ₃	524 [M+H] ⁺

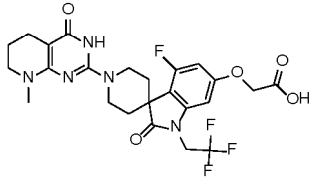
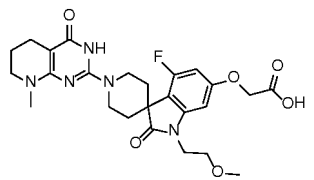
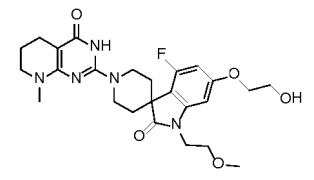
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
404	4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(pirrolidin-1-il) etoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,79-1,87 (m, 8 H), 2,21-2,30 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,60-2,65 (m, 4 H), 2,90 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,23-3,28 (m, 2 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,18-4,30 (m, 4 H), 6,30-6,38 (m, 2 H).	CDCl ₃	579 [M+H] ⁺
405	6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2 (1 H)-ona		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,15-2,25 (m, 2 H), 2,35 (s, 6 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,55-3,60 (m, 2 H), 3,80-4,00 (m, 4 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 4,10-4,25 (m, 2 H), 6,26 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	529 [M+H] ⁺

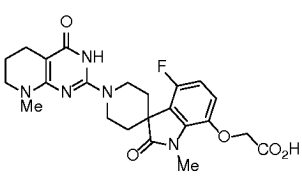
[Tabla 107]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
406	4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,78-1,87 (m, 4 H), 2,21-2,32 (m, 5 H), 2,41-2,68 (m, 10 H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,80-3,89 (m, 2 H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,22-4,33 (m, 4 H), 6,29-6,36 (m, 2 H).	CDCl ₃	608 [M+H] ⁺
407	4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,80-1,90 (m, 4 H), 2,15-2,25 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,55-2,65 (m, 4 H), 3,06 (s, 3 H), 3,20-3,25 (m, 6 H), 3,34 (s, 3 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 4 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 6,21 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
408	ácido {[4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acético		1,71-1,81 (m, 4 H), 1,98-2,08 (m, 2 H), 2,29-2,35 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 3,61-3,71 (m, 2 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 6,53 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,83-6,86 (m, 1 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺
409	ácido {[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il))-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acético		1,35- 1,50 (m, 2 H), 1,75-1,90 (m, 4 H), 2,45-2,55 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,25-3,35 (m, 5 H), 3,50-3,55 (m, 2 H), 3,75-3,95 (m, 6 H), 4,64 (s, 2 H), 6,20-6,30 (m, 1 H), 6,35- 6,40 (m, 1 H), 12,38 (s a, 1 H).	CDCl ₃	516 [M+H] ⁺
410	4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il))espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,15-2,25 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,55-3,60 (m, 2 H), 3,80-4,00 (m, 6 H), 4,05-4,20 (m, 4 H), 6,27 (dd, J = 11,6, 2,0 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	502 [M+H] ⁺

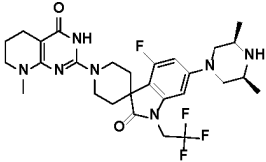
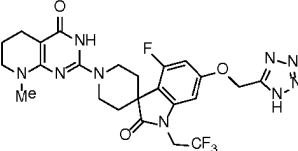
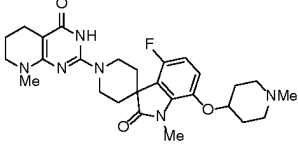
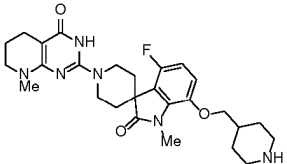
[Tabla 108]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
412	ácido 2-[4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidin]-7-il]oxiacético		1,67 - 1,82 (m, 4 H), 1,96 - 2,12 (m, 2 H), 2,31 (t a, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,19 - 3,25 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,58 - 3,74 (m, 2 H), 4,17 (d a, J = 13,5 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 6,79 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1 H).	DMSO-d ₆	472 [M+H] ⁺

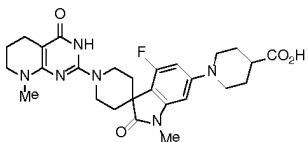
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
413	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,78 - 1,88 (m, 6 H), 2,06 (t a, J = 11,0 Hz, 4 H), 2,27 (d a, J = 11,9 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,45 (t a, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,97 (d a, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,24 (t a, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,65 (s, 1 H), 3,79 - 3,95 (m, 4 H), 4,27 (d a, J = 13,8 Hz, 2 H), 6,63 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	525 [M+H] ⁺
414	4-fluoro-7-(2-hidroxietoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,69 (s a, 4 H), 1,91 - 2,09 (m, 2 H), 2,27 (t a, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,59 - 3,78 (m, 4 H), 4,00 - 4,18 (m, 4 H), 4,89 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,40 (s a, 1 H), 6,79 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 10,26 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	444 [M+H] ⁺
415	4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,45 - 1,71 (m, 3 H), 1,75 - 1,98 (m, 3 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,71 - 2,80 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 3,78 - 3,92 (m, 3 H), 4,17 - 4,30 (m, 3 H), 5,36 (s, 3 H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 2 H).	CD ₃ OD	512 [M+H] ⁺
416	4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il))-6-(piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1 H)-ona		1,80-1,90 (m, 4 H), 2,15- 2,25 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,00-3,10 (m, 7 H), 3,15- 3,30 (m, 6 H), 3,34 (s, 3 H), 3,55-3,65 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 4 H), 4,05-4,15 (m, 2 H), 6,21 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	526 [M+H] ⁺

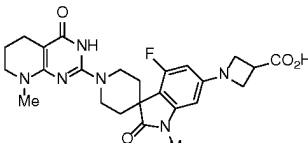
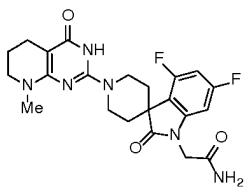
[Tabla 109]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
417	6-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona		1,16 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,79-1,88 (m, 4 H), 2,18-2,27 (m, 2 H), 2,32-2,40 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 2 H), 2,97-3,08 (m, 5 H), 3,23- 3,28 (m, 2 H), 3,43-3,49 (m, 2 H), 3,81-3,90 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 2 H), 4,29 (c, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,24-6,29 (m, 2 H).	CDCl ₃	578 [M+H] ⁺
419	6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,75-1,82 (m, 2 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,34-2,39 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,65-3,74 (m, 2 H), 4,13-4,21 (m, 2 H), 4,64 (c, J = 9,4 Hz, 2 H), 5,51-5,55 (m, 2 H), 6,73 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 2 H), 6,92-6,94 (m, 1 H).	DMSO-d ₆	564 [M+H] ⁺
420	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)oxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,79 - 1,95 (m, 6 H), 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 2,22 - 2,38 (m, 7 H), 2,40 - 2,49 (m, 2 H), 2,64 - 2,77 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,17 - 3,34 (m, 2 H), 3,45 - 3,51 (m, 3 H), 3,88 (t a, J = 12,2 Hz, 2 H), 4,12 - 4,38 (m, 3 H), 6,62 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,78 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺
421	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,30 - 1,46 (m, 2 H), 1,75 - 2,05 (m, 7 H), 2,22 - 2,36 (m, 2 H), 2,39 - 2,50 (m, 2 H), 2,61 - 2,76 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 4 H), 3,48 (s, 3 H), 3,77 - 3,96 (m, 4 H), 4,31 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 6,63 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺

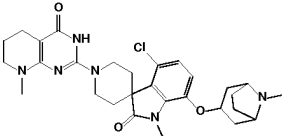
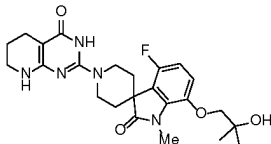
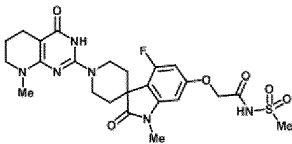
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
422	ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il] piperidin-4-carboxílico		1,67-1,93 (m, 8 H), 2,02-2,12 (m, 2 H), 2,48-2,54 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 1 H), 3,00-3,08 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,28-3,33 (m, 2 H), 3,62-3,70 (m, 2 H), 3,92-4,01 (m, 2 H), 4,09-4,18 (m, 2 H), 6,11-6,18 (m, 2 H).	CDCl ₃	525 [M+H] ⁺

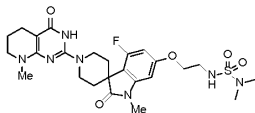
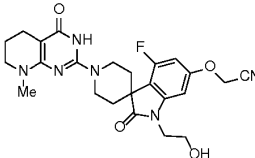
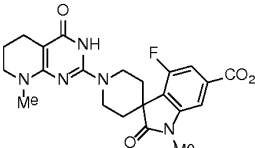
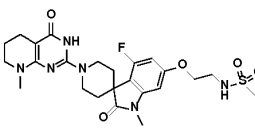
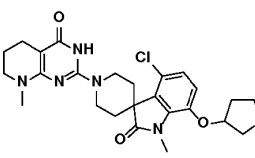
[Tabla 110]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE N EM m/z
423	ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il] azetidin-3-carboxílico		1,76-1,90 (m, 4 H), 2,01-2,10 (m, 2 H), 2,48-2,53 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,29-3,34 (m, 2 H), 3,59-3,68 (m, 1 H), 3,87-4,02 (m, 4 H), 4,07-4,16 (m, 4 H), 5,70-7,75 (m, 2 H).	CDCl ₃	497 [M+H] ⁺
424	2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il] acetamida		1,73-1,82 (m, 4 H), 1,99-2,08 (m, 2 H), 2,29-2,35 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,20-3,25 (m, 2 H), 3,62-3,71 (m, 2 H), 4,12-4,20 (m, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 6,82-6,89 (m, 2 H), 7,26 (s a, 1 H), 7,64 (s a, 1 H), 10,56 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	459 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
425	4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,53-1,56 (m, 2 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 2 H), 1,95 - 2,10 (m, 4 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,43 - 2,52 (m, 2 H), 2,64 - 2,83 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,78 - 3,94 (m, 2 H), 4,25 - 4,38 (m, 2 H), 4,39 - 4,58 (m, 1 H), 6,73 - 6,91 (m, 2 H).	CDCl ₃	277 [M+2H] 2+
426	4-fluoro-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-metil-espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,22 (s, 6 H), 1,61 - 1,76 (m, 4 H), 1,94 - 2,09 (m, 2 H), 2,21 - 2,31 (m, 2 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 3 H), 3,59 - 3,78 (m, 4 H), 4,06 - 4,18 (m, 2 H), 4,70 (s a, 1 H), 6,41 (s a, 1 H), 6,79 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 10,28 (s a, 1 H).	DMSO-d ₆	472 [M+H] ⁺
427	2-[[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il] oxi]-N-(metilsulfonyl) acetamida		1,67-1,81 (m, 4 H), 1,87-2,03 (m, 2 H), 2,25-2,36 (m, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,09 (m, 3 H), 3,18-3,33 (m, 2 H), 4,05 (d, J = 13,4 Hz, 2 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 6,29 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	DMSO-d ₆	459 [M+H] ⁺

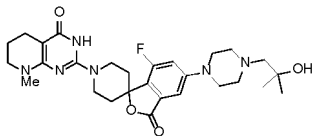
[Tabla 111]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IE NEM/z
428	6-[2-(N,N-dimetilsulfamoil)aminoetoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 3,09 (s, 3H), 3,18 (s, 3 H), 3,30-3,45 (m, 4 H), 3,85-3,95 (m, 2 H), 4,05-4,15 (m, 4 H), 6,40 (dd, J = 12,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CD3OD	564 [M+H] ⁺
429	{[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acetonitrilo		1,80-1,90 (m, 4 H), 2,15-2,30 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,25-3,30 (m, 2 H), 3,80-3,95 (m, 6 H), 4,15-4,25 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 6,34 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl3	483 [M+H] ⁺
431	ácido 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxílico		1,74-1,85 (m, 4 H), 2,01-2,10 (m, 2 H), 2,31-2,36 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,69-3,78 (m, 2 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 7,36-7,41 (m, 2 H).	DMSO-d6	442 [M+H] ⁺
432	N-(2-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)etil)metanosulfonamida		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,50-3,60 (m, 2 H), 3,75-3,95 (m, 2 H), 4,05-4,20 (m, 4 H), 5,80-6,10 (m, 1 H), 6,20-6,30 (m, 2 H).	CDCl3	535 [M+H] ⁺
433	4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona		1,55 - 1,61 (m, 2 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 2,15 - 2,29 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,68 - 2,80 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 3,82 - 4,04 (m, 6 H), 4,17 - 4,29 (m, 2 H), 4,94 - 4,99 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).	CDCl3	500 [M+H] ⁺

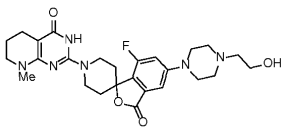
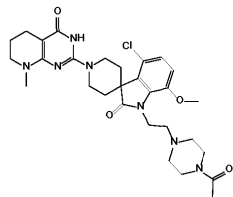
[Tabla 112]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
434	6-(4- <i>terc</i> -butilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,11 (s, 9 H), 1,71 - 1,89 (m, 4 H), 2,30 - 2,49 (m, 4 H), 2,73 (s a, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,20 - 3,42 (m, 8 H), 4,63 (d a, J = 14,5 Hz, 2 H), 6,82 (d a, J = 12,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H).	CDCl3	525 [M+H] ⁺
435	2-[4-fluoro-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] oxiacetonitrilo		1,78-1,86 (m, 4 H), 2,23- 2,32 (m, 2 H), 2,41-2,46 (m, 2 H), 3,28-3,33 (m, 2 H), 3,77-3,86 (m, 2 H), 4,24- 4,33 (m, 4 H), 4,64 (s a, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 6,40-6,44 (m, 2 H), 10,85 (s a, 1 H).	CDCl3	507 [M+H] ⁺
437	7-[2-(<i>terc</i> -butilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,32 (s, 9 H), 1,64 - 1,82 (m, 4 H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 2,24 - 2,38 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,13 - 3,32 (m, 2 H), 3,36 - 3,42 (m, 5 H), 3,68 (t a, J = 12,5 Hz, 2 H), 4,11- 4,28 (m, 4 H), 6,86 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1 H), 8,65 (s a, 1 H).	DMSO-d6	513 [M+H] ⁺
438	4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,53 - 1,64 (m, 2 H), 1,79 - 1,91 (m, 2 H), 2,15 - 2,30 (m, 2 H), 2,35 - 2,54 (m, 2 H), 2,66 - 2,85 (m, 2 H), 3,28 - 3,38 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,80 - 4,02 (m, 6 H), 4,19 - 4,33 (m, 2 H), 4,66 - 4,76 (m, 1 H), 4,93 - 5,02 (m, 1 H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).	CDCl3	486 [M+H] ⁺

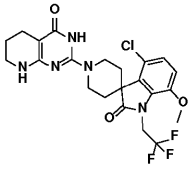
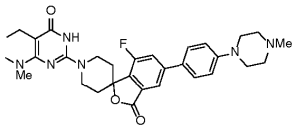
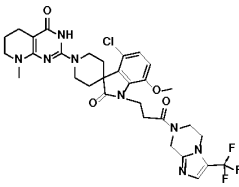
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
439	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,11 (s, 6 H), 1,68 - 1,82 (m, 4 H), 2,04 - 2,20 (m, 2 H), 2,24 (s, 2 H), 2,26 - 2,36 (m, 2 H), 2,57 - 2,69 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,05 - 3,28 (m, 8 H), 4,17 (s a, 1 H), 4,45 (d a, J=11,9 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 10,50 (s a, 1 H).	DMSO-d6	541 [M+H] ⁺

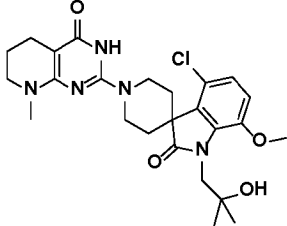
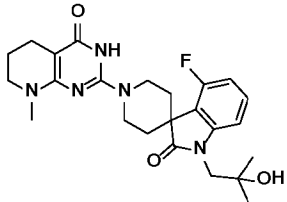
[Tabla 113]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
440	4-fluoro-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,68 - 1,82 (m, 4 H), 2,03 - 2,21 (m, 2 H), 2,32 (t a, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,43 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 4 H), 3,00 (s, 3 H), 3,06 - 3,30 (m, 8 H), 3,46 - 3,57 (m, 2 H), 4,38 - 4,53 (m, 3 H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 1 H), 10,49 (s a, 1 H).	DMSO-d6	513 [M+H] ⁺
441	1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,52 - 1,65 (m, 2 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,38 - 2,47 (m, 4 H), 2,47 - 2,62 (m, 4 H), 2,68 - 2,85 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,32 - 3,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,62 (m, 2 H), 3,78 - 3,93 (m, 5 H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,32 - 4,45 (m, 2 H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).	CDCl3	584 [M+H] ⁺

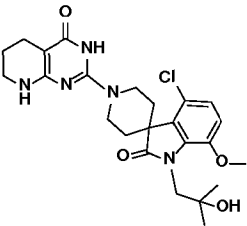
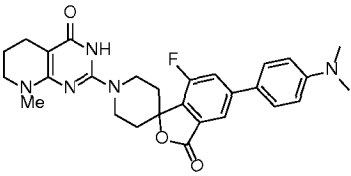
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN ¹ H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
443	4-cloro-1'-(4-hidroxi-3,5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,54 - 1,70 (m, 2 H), 1,70 - 1,91 (m, 2 H), 2,43 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,70 - 2,89 (m, 2 H), 3,26 - 3,38 (m, 2 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,32 - 4,45 (m, 2 H), 4,64 - 4,76 (m, 3 H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).	CDCl ₃	498 [M+H] ⁺
444	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,71 - 1,92 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,39 - 2,55 (m, 4 H), 2,55 - 2,63 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 3,17 - 3,46 (m, 8 H), 4,69 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	559 [M+H] ⁺
445	4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-[3-oxo-3-(3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propil]espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,51 - 1,65 (m, 6 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 2,44 - 2,54 (m, 2 H), 2,65-2,84 (m, 4 H), 3,09 (s, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,80 - 3,87 (m, 5 H), 4,05 (s, 2 H), 4,15 - 4,24 (m, 2 H), 4,25 - 4,34 (m, 2 H), 4,78 - 4,87 (m, 2 H), 6,76 - 6,84 (m, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H).	CDCl ₃	675 [M+H] ⁺

[Tabla 114]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
446	4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,23 (s, 6 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 2,49 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,73 - 2,87 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,22 - 3,36 (m, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 5 H), 4,13 (s, 2 H), 4,23 - 4,35 (m, 2 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H).	CDCl ₃	502 [M+H] ⁺
447	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,29 (s, 6 H), 1,76 - 1,91 (m, 4 H), 2,25 - 2,42 (m, 2 H), 2,47 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,83 - 3,99 (m, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 1 H), 6,80 - 6,87 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H).	CDCl ₃	456 [M+H] ⁺

(continuación)

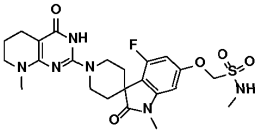
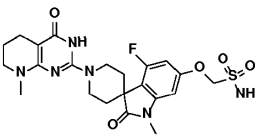
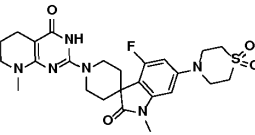
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
448	4-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,23 (s, 6 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 2,37 - 2,50 (m, 2 H), 2,70 - 2,89 (m, 2 H), 3,25 - 3,41 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,13 (s, 2 H), 4,26 - 4,41 (m, 2 H), 4,63 - 4,71 (m, 1 H), 6,78 - 6,85 (m, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H).	CDCl ₃	488 [M+H] ⁺
449	6-[4-(dimetilamino)fenil]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,69 - 2,01 (m, 4 H), 2,09 - 2,37 (m, 4 H), 2,97 (s, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 3,41 - 3,55 (m, 2 H), 4,35 - 4,58 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,83 - 7,94 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H).	DMSO-d ₆	504 [M+H] ⁺

(continuación)

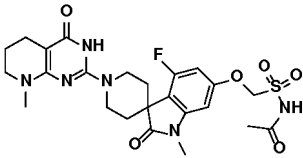
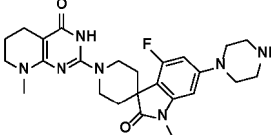
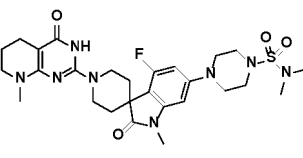
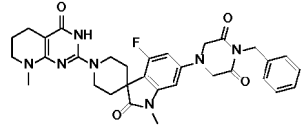
Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
450	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidina]-1-ona		1,71 - 1,90 (m, 4 H), 2,34 - 2,55 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,38 (t a, J = 12,5 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 4,68 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 10,1, 1,2 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H).	CDCl ₃	465 [M+H] ⁺

[Tabla 115]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
451	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,71 - 1,90 (m, 4 H), 2,36 - 2,47 (m, 4 H), 3,28 - 3,34 (m, 2 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 4 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 6,73 - 6,88 (m, 2 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H).	CDCl ₃	452 [M+H] ⁺
452	4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,29 (d, J = 5,3 Hz, 3 H), 1,27 - 1,32 (m, 6 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H), 1,76 - 1,95 (m, 4 H), 2,24 - 2,39 (m, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 2 H), 3,29 - 3,41 (m, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,81 - 3,96 (m, 1 H), 4,12 - 4,25 (m, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 1 H), 6,71 - 6,88 (m, 2 H), 6,80 - 6,80 (m, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H).	CDCl ₃	442 [M+H] ⁺

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
453	1-{{[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] oxo}-N-metilmetanosulfonamida		1,72-1,93 (m, 4 H), 2,05-2,19 (m, 2 H), 2,45-2,57 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,25-3,34 (m, 2 H), 3,83-3,96 (m, 2 H), 4,03-4,14 (m, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 6,36-6,46 (m, 2 H), 9,05 (s a, 1 H).	CDCl ₃	521 [M+H] ⁺
454	1-{{[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] oxo}metanosulfonamida		1,67-1,93 (m, 4 H), 2,03-2,17 (m, 2 H), 2,41-2,54 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,24-3,34 (m, 2 H), 3,80-3,94 (m, 2 H), 4,00-4,13 (m, 2 H), 5,07 (s, 2 H), 6,36-6,48 (m, 2 H).	CDCl ₃	507 [M+H] ⁺
455	6-(1,1-dioxdotiomorfolino)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,79-1,87 (m, 4 H), 2,13-2,22 (m, 2 H), 2,43-2,49 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,10-3,15 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 6 H), 4,15-4,22 (m, 2 H), 6,16 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1 H), 10,65 (s a, 1 H).	CDCl ₃	584 [M+H] ⁺

[Tabla 116]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE NEM m/z
456	N-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] oximetilsulfonil] acetamida		1,46-1,59 (m, 2 H), 1,82-1,97 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44-2,57 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 3,27-3,36 (m, 2 H), 3,72-3,84 (m, 2 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J = 10,9, 2,1 Hz, 1 H), 9,05 (s a, 1 H).	CDCl3	549 [M+H] ⁺
457	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-piperazin-1-ilespiro[indolo-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,82-2,02 (m, 4 H), 2,08-2,23 (m, 2 H), 2,51-2,62 (m, 2 H), 3,18-3,26 (m, 6 H), 3,33-3,41 (m, 2 H), 3,47-3,58 (m, 6 H), 3,96-4,08 (m, 4 H), 4,11-4,24 (m, 2 H), 6,40-6,61 (m, 2 H).	CD3OD	482 [M+H] ⁺
458	4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida		1,76-1,89 (m, 4 H), 2,09-2,21 (m, 2 H), 2,41-2,52 (m, 2 H), 2,87 (s, 6 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,21-3,31 (m, 6 H), 3,46-3,42 (m, 4 H), 3,87-3,99 (m, 2 H), 4,15-4,27 (m, 2 H), 6,16- 6,26 (m, 2 H), 10,27 (s a, 1 H).	CDCl3	589 [M+H] ⁺
459	1-bencil-4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] piperazin-2,6-diona		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,10- 2,20 (m, 2 H), 2,45-2,50 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,85-3,95 (m, 2 H), 4,10- 4,20 (m, 6 H), 4,99 (s, 2 H), 6,15-6,25 (m, 2 H), 7,25-7,40 (m, 5 H).	CDCl3	600 [M+H] ⁺

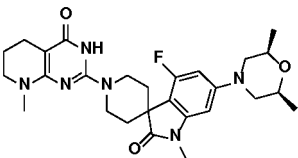
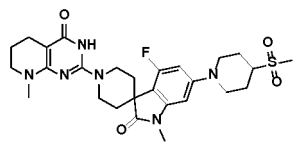
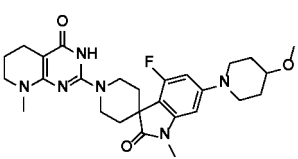
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
460	4-fluoro-6-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,76-1,89 (m, 4 H), 2,11-2,22 (m, 2 H), 2,41- 2,49 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,11 (s, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20-3,32 (m, 6 H), 3,41- 3,49 (m, 2 H), 3,79-3,87 (m, 2 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 4,15-4,27 (m, 4 H), 6,17-6,25 (m, 2 H), 11,23 (s a, 1 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺

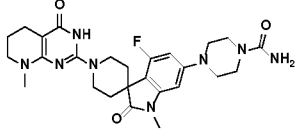
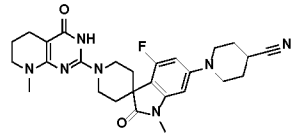
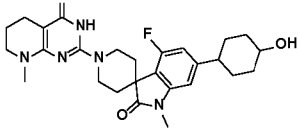
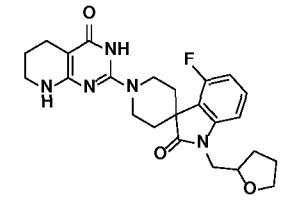
[Tabla 117]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
461	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,77-1,87 (m, 4 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,39-2,50 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 3,28-3,35 (m, 4 H), 3,36-3,43 (m, 4 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 4,09-4,22 (m, 2 H), 6,18-6,28 (m, 2 H), 10,55 (s a, 1 H).	CDCl ₃	560 [M+H] ⁺
462	4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo		1,76-1,89 (m, 4 H), 2,10- 2,21 (m, 2 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,14-3,21 (m, 7 H), 3,22-3,29 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,57-3,68 (m, 4 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 6,16-6,25 (m, 2 H), 10,59 (s a, 1 H).	CDCl ₃	540 [M+H] ⁺

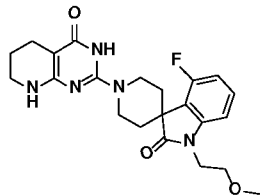
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IE EM m/z
463	6-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-1-metil-espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2(1 H)-ona		1,27 (d, J = 6,2 Hz, 6 H), 1,79-1,87 (m, 4 H), 2,11-2,20 (m, 2 H), 2,42-2,49 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,40-3,45 (m, 2 H), 3,73-3,82 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 4,07-4,15 (m, 2 H), 6,16-6,23 (m, 2 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺
464	4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)-6-(4-metilsulfonilpiperidin-1-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,78-1,87 (m, 4 H), 1,91-2,04 (m, 2 H), 2,11- 2,20 (m, 2 H), 2,21-2,28 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 2,81- 2,91 (m, 5 H), 2,98-3,08 (m, 4 H), 3,18 (s, 3 H), 3,22- 3,27 (m, 2 H), 3,82- 3,98 (m, 4 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 6,18-6,25 (m, 2 H).	CDCl ₃	559 [M+H] ⁺
465	4-fluoro-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2 (1 H)-ona		1,66-1,76 (m, 2 H), 1,79-1,87 (m, 4 H), 1,96- 2,04 (m, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 2,43-2,48 (m, 2 H), 2,96- 3,04 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,36-3,44 (m, 4 H), 3,47-3,55 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 4,09-4,17 (m, 2 H), 6,19-6,24 (m, 2 H).	CDCl ₃	511 [M+H] ⁺

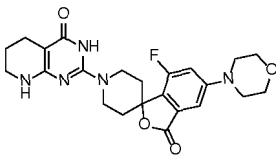
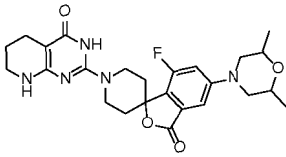
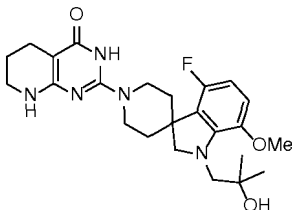
[Tabla 118]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
466	4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] piperazin-1-carboxamida		1,75-1,90 (m, 4 H), 2,10-2,21 (m, 2 H), 2,42-2,50 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 3,20-3,31 (m, 6 H), 3,52-3,61 (m, 4 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 4,14-4,23 (m, 2 H), 4,98 (s a, 2 H), 6,16-6,23 (m, 2 H), 10,88 (s a, 1 H).	CDCl ₃	525 [M+H] ⁺
467	1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidina]-6-il] piperidin-4-carbonitrilo		1,79- 1,87 (m, 4 H), 1,95-2,21 (m, 6 H), 2,44- 2,49 (m, 2 H), 2,44- 2,49 (m, 2 H), 2,80- 2,88 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 3,13-3,21 (m, 5 H), 3,22-3,27 (m, 2 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,09-4,17 (m, 2 H), 6,18-6,25 (m, 2 H).	CDCl ₃	506 [M+H] ⁺
468	4-fluoro-6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona		1,37-1,59 (m, 4 H), 1,78-1,87 (m, 4 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 2,07-2,15 (m, 2 H), 2,15-2,28 (m, 2 H), 2,39-2,55 (m, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 3,19 (s, 3H), 3,21-3,26 (m, 2 H), 3,64-3,74 (m, 1 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 4,16-4,25 (m, 2 H), 6,48 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,58 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	495 [M+H] ⁺
469	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(oxolan-2-ilmetil)espiro[indolo-3,4'-piperidina]-2-ona		1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,81 - 2,08 (m, 6 H), 2,20 - 2,52 (m, 4 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 3,65 - 3,79 (m, 2 H), 3,79 - 3,96 (m, 4 H), 4,13 - 4,29 (m, 3 H), 4,66 (s a, 1H), 6,66 - 6,79 (m, 1 H), 6,80 - 6,89 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H).	CDCl ₃	454 [M+H] ⁺

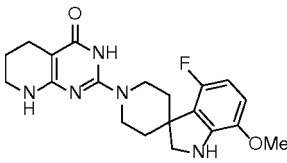
(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
470	4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)espiro[indolo-3, 4'-piperidina]-2-ona		1,77 - 1,88 (m, 4 H), 2,21 - 2,42 (m, 2 H), 2,45 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,28 - 3,41 (m, 5 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,83 - 3,97 (m, 4 H), 4,14 - 4,32 (m, 2 H), 4,67 (s a, 1 H), 6,69 - 6,83 (m, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 1 H).	CDCl ₃	428 [M+H] ⁺

[Tabla 119]

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
471	7-fluoro-1'-(4-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-morfolino-4-ilespiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona, 和名 変更必要		1,73 - 1,90 (m, 4 H), 2,30 - 2,48 (m, 4 H), 3,19 - 3,27 (m, 4 H), 3,28 - 3,41 (m, 4 H), 3,82 - 3,93 (m, 4 H), 4,53 - 4,70 (m, 3 H), 6,84 (dd, J = 11,9, 1,6 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H).	CDCl ₃	456 [M+H] ⁺
472	6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona		1,26 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,72 - 1,88 (m, 4 H), 2,30 - 2,56 (m, 6 H), 3,25 - 3,53 (m, 6 H), 3,65 - 3,84 (m, 2 H), 4,53 - 4,69 (m, 3 H), 6,83 (dd, J = 12,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).	CDCl ₃	484 [M+H] ⁺
473	2-(4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona		1,09 - 1,17 (m, 6 H), 1,59 - 1,70 (m, 4 H), 1,86 - 2,00 (m, 2 H), 2,26 (t a, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 2 H), 3,13 (s a, 2 H), 3,36 - 3,41 (m, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,28 (d a, J = 13,2 Hz, 2 H), 4,32 - 4,38 (m, 1 H), 6,25 (t a, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 6,68 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1 H), 10,26 (s a, 1 H)	DMSO-d ₆	458 [M+H] ⁺

(continuación)

Ejemplo	Nombre del compuesto	Estructura	RMN 1H δ ppm	Disolvente	IEN EM m/z
474	2-(4-fluoro-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4 (3H)-ona 日本語、間違い-1-7		1,59 - 1,72 (m, 4 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,26 (t a, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,87 (t a, J = 12,8 Hz, 2 H), 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 3,45 - 3,50 (m, 2 H), 3,66 - 3,75 (m, 3 H), 4,25 (d a, J = 13,7 Hz, 2 H), 5,51 (s a, 1 H), 6,25 (dd, J = 9,7, 8,9 Hz, 1 H), 6,38 (s a, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 1 H), 10,20 (s a, 1 H)	DMSO-d6	386 [M+H] ⁺

(Ejemplo de prueba 1) Prueba de actividad inhibidora de la tanquirasa

- 5 Para cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos (los compuestos diana de prueba), la actividad inhibidora de la tanquirasa (una actividad inhibidora contra la tanquirasa 1 (TNKS 1) y una actividad inhibidora contra la tanquirasa 2 (TNKS 2)) se evaluó midiendo la actividad enzimática de la tanquirasa 1 y la actividad enzimática de la tanquirasa 2 mediante la técnica ELISA utilizando la auto-poli ADP ribosilación como un índice. En primer lugar, la tanquirasa 1 de fusión con marcador flag (1, 024-1, 327aa, SAM + PARP) y tanquirasa 2 (613-1, 116aa, ANK5 + SAM + PARP) se sintetizaron mediante un sistema de síntesis de proteínas sin células y se diluyeron con un tampón Tris (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, glicerol al 10 %). A continuación, se añadieron 50 μ l de tanquirasa 1 o tanquirasa 2 diluidas a una placa en la que se inmovilizó el anticuerpo monoclonal anti-FLAGM 2 (placa recubierta de M2 de alta sensibilidad anti-FLAG) (SIGMA Corporation), y se dejó reposar a 4 °C durante la noche. Posteriormente, la placa se lavó cuatro veces con un tampón de PBS que contenía Triton X-100 al 0,1 % (tampón PBST).

- 15 Posteriormente, el compuesto diana de prueba diluido con un tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), MgCl₂ 4 mM, DTT 0,2 mM) (usando DMSO como control) se añadió a cada pocillo de la placa y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió una solución de NAD marcado con biotina (225 μ M de NAD, 25 μ M de 6-biotina-17-NAD (Trevigen Inc.)) como sustrato donador y se mezcló con el compuesto diana de prueba resultante, y se dejó que la reacción prosiguiera a 30 °C durante 45 minutos. En lugar de la solución de NAD marcada con biotina, se añadió agua destilada a los pocillos en blanco. Después de la reacción, la placa se lavó cuatro veces con el tampón PBST. Posteriormente, se añadió a cada pocillo estreptavidina marcada con HRP (peroxidasa de rábano picante) (Trevigen Inc.) diluida 1000 veces con el tampón PBS y se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, la placa se lavó cuatro veces con el tampón PBST, se añadió a cada pocillo una solución de sustrato quimioluminiscente TACS-Sapphire (Trevigen Inc.) y se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la intensidad de quimioluminiscencia se midió usando un aparato de medición de quimioluminiscencia.

- 30 La actividad enzimática residual en presencia del compuesto diana de prueba se determinó de acuerdo con la siguiente fórmula. Basándose en la actividad enzimática residual a múltiples concentraciones del compuesto diana de prueba, se calculó una actividad de inhibición enzimática como una concentración inhibidora del 50 % (valor de CI₅₀) utilizando un programa informático de análisis de datos llamado Origin (LightStone Corp.).
Actividad residual (%) = {(Intensidad de quimioluminiscencia con compuesto diana de prueba añadido) - (Intensidad de quimioluminiscencia de blanco)} / {(Intensidad de quimioluminiscencia de control) - (Intensidad de quimioluminiscencia de blanco)}

- 40 La actividad inhibidora contra la tanquirasa 1 (TNKS 1) y la actividad inhibidora contra la tanquirasa 2 (TNKS 2) de cada compuesto diana de prueba medida por este método se evaluaron como "A" para un valor de CI₅₀ inferior a 0,02 μ M, "B" para un valor de CI₅₀ de 0,02 μ M o más y menos de 0,2 μ M, "C" para un valor de CI₅₀ de 0,2 μ M o más y menos de 1 μ M, y "D" para un valor de CI₅₀ de 1 μ M o más. Los resultados se muestran en las Tablas 120 a 123.

(Ejemplo de prueba 2) Prueba de actividad inhibidora de proliferación celular

- 45 La actividad inhibidora de la proliferación celular del compuesto obtenido en cada uno de los Ejemplos contra la línea celular de cáncer colorrectal humano, COLO-320DM se evaluó mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente Celltiter-Glo (Promega Corporation, G7573). Las células COLO-320 DM se cultivaron en un medio RPMI-1640 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 189-02025) que contiene suero bovino fetal al 10 % y glutamina 2 mM. Las células

cultivadas se lavaron con PBS y luego se separaron con tripsina/EDTA para preparar una solución celular que contenía 3×10^4 células/ml.

- 5 A continuación, la solución celular se sembró en una microplaca de 96 pocillos (Thermo/Nunc, 136101) en una cantidad de 70 μ l/pocillo y se cultivó durante la noche en condiciones a 37 °C con el 5 % de CO₂. Al día siguiente, se añadieron 10 μ l/pocillo de una solución en la que se diluyó el compuesto diana de prueba (solución de DMSO) con el medio de cultivo celular (una concentración final de DMSO del 1 %) y se dejó que la reacción prosiguiera en condiciones a 37 °C con el 5 % CO₂ durante 96 horas (se utilizó una solución de DMSO al 1 % como control). Posteriormente, se añadieron 80 μ l/pocillo de reactivo de ensayo de viabilidad celular luminiscente Celltiter-Glo (Promega Corporation, G7573),
- 10 seguido de agitación durante 2 minutos con un agitador bajo protección con papel de aluminio. Posteriormente, la solución resultante se dejó reposar para que reaccionara a temperatura ambiente durante 10 minutos.

- Después de eso, la señal luminiscente se midió con un luminómetro (Biotech, Synergy). La actividad inhibidora de la proliferación celular se evaluó obteniendo un porcentaje de un volumen de proliferación celular de cada grupo
- 15 agregado de compuesto con respecto a un volumen de proliferación celular (100 %) de un grupo de control en el que no se agregó ninguna solución de componente diana de prueba, y calculando un valor de concentración de compuesto (GI50) requerido para reducir el volumen celular restante al 50 % del volumen celular restante del control. La actividad inhibidora de la proliferación celular (COLO-320DM) de cada uno de los compuestos diana de prueba contra COLO-320DM, que se midió de acuerdo con el método antes mencionado, se evaluó como "A" para un valor de GI50 de menos de 0,1 μ M, "B" para un valor de GI50 de 0,1 μ M o más y menos de 0,6 μ M, y "C" para un valor de GI50 de 0,6 μ M o más y menos de 1 μ M. Los resultados se muestran en las Tablas 120 a 123 junto con los resultados de la prueba de actividad de inhibición de la tanquirasa.
- 20

[Tabla 120]

Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM
Ejemplo 7	A	A	C	Ejemplo 326	B	B	C
Ejemplo 55	A	A	C	Ejemplo 327	A	A	B
Ejemplo 99	B	A	C	Ejemplo 328	B	A	B
Ejemplo 100	A	B	C	Ejemplo 329	B	B	C
Ejemplo 101	B	B	C	Ejemplo 330	A	A	C
Ejemplo 147	B	A	C	Ejemplo 331	A	A	C
Ejemplo 185	A	A	B	Ejemplo 333	A	A	B
Ejemplo 193	B	B	B	Ejemplo 334	A	A	C
Ejemplo 196	A	A	C	Ejemplo 337	A	A	B
Ejemplo 218	B	A	C	Ejemplo 338	B	A	B
Ejemplo 221	A	A	B	Ejemplo 339	A	A	B
Ejemplo 226	A	A	B	Ejemplo 340	A	A	B
Ejemplo 234	A	A	B	Ejemplo 341	B	B	C
Ejemplo 251	A	A	B	Ejemplo 342	B	A	C
Ejemplo 252	A	A	B	Ejemplo 344	A	A	B
Ejemplo 253	A	A	B	Ejemplo 347	B	B	C
Ejemplo 254	A	A	B	Ejemplo 351	B	A	B
Ejemplo 258	A	A	C	Ejemplo 354	A	A	B
Ejemplo 259	A	A	C	Ejemplo 356	A	A	B
Ejemplo 273	A	A	C	Ejemplo 357	A	A	C
Ejemplo 292	A	A	B	Ejemplo 360	A	A	B
Ejemplo 316	A	A	B	Ejemplo 361	A	A	C
Ejemplo 323	A	A	C	Ejemplo 362	A	A	B

[Tabla 121]

Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2 COLO-320 DM
Ejemplo 365	A	A	C	Ejemplo 379	A	AA
Ejemplo 366	A	A	B	Ejemplo 380	A	AC
Ejemplo 367	A	A	B	Ejemplo 381	A	AB

(continuación)

Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2 COLO-320 DM
Ejemplo 370	A	A	B	Ejemplo 382	A	AB
Ejemplo 372	A	A	B	Ejemplo 383	A	AB
Ejemplo 373	A	A	A	Ejemplo 384	A	A B
Ejemplo 374	A	A	A	Ejemplo 386	A	AC
Ejemplo 375	A	A	B	Ejemplo 387	A	AA
Ejemplo 376	A	A	B	Ejemplo 388	A	AA
Ejemplo 377	A	A	B	Ejemplo 389	A	AA
Ejemplo 378	A	A	C			

[Tabla 122]

Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM
Ejemplo 390	A	A	B	Ejemplo 414	A	A	C
Ejemplo 391	A	A	C	Ejemplo 415	A	A	C
Ejemplo 392	A	A	B	Ejemplo 416	A	A	B
Ejemplo 393	A	A	B	Ejemplo 417	A	A	C
Ejemplo 394	A	A	C	Ejemplo 418	A	A	B
Ejemplo 395	A	A	C	Ejemplo 419	A	A	A
Ejemplo 396	A	A	B	Ejemplo 420	A	A	B
Ejemplo 397	B	B	B	Ejemplo 421	A	A	B
Ejemplo 398	A	A	B	Ejemplo 422	A	A	A
Ejemplo 399	A	A	B	Ejemplo 423	A	A	A
Ejemplo 400	B	B	B	Ejemplo 424	A	A	B
Ejemplo 401	A	A	B	Ejemplo 425	A	A	B
Ejemplo 402	B	A	B	Ejemplo 426	A	A	B
Ejemplo 403	A	A	B	Ejemplo 427	A	A	C
Ejemplo 404	B	B	C	Ejemplo 428	A	A	B
Ejemplo 405	A	A	C	Ejemplo 429	A	A	B
Ejemplo 406	B	B	A	Ejemplo 430	A	A	C
Ejemplo 407	B	A	B	Ejemplo 431	A	A	C
Ejemplo 408	A	A	A	Ejemplo 432	B	B	B
Ejemplo 409	A	A	C	Ejemplo 433	A	A	A
Ejemplo 410	A	A	B	Ejemplo 434	A	A	C
Ejemplo 412	A	A	C	Ejemplo 435	A	A	B
Ejemplo 413	B	A	C	Ejemplo 437	B	B	B

[Tabla 123]

Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM
Ejemplo 438	A	A	C	Ejemplo 457	B	B	C
Ejemplo 439	A	A	B	Ejemplo 458	B	A	B
Ejemplo 440	A	A	B	Ejemplo 459	B	B	B
Ejemplo 441	B	A	B	Ejemplo 460	A	A	B
Ejemplo 442	B	B	C	Ejemplo 461	A	A	A
Ejemplo 443	A	A	C	Ejemplo 462	B	A	A
Ejemplo 444	B	B	B	Ejemplo 463	A	A	A
Ejemplo 445	A	A	B	Ejemplo 464	A	A	B
Ejemplo 446	A	A	A	Ejemplo 465	B	A	A
Ejemplo 447	A	A	A	Ejemplo 466	B	A	C

(continuación)

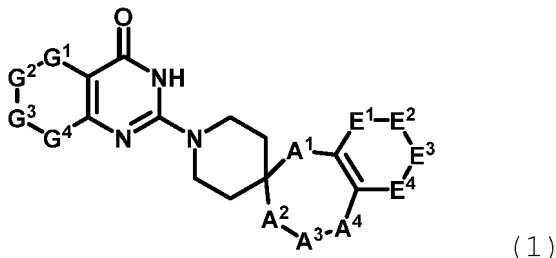
Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM	Ejemplo	TNKS1	TNKS2	COLO-320 DM
Ejemplo 448	A	A	B	Ejemplo 467	B	A	A
Ejemplo 449	B	B	B	Ejemplo 468	A	B	A
Ejemplo 450	A	A	A	Ejemplo 469	B	A	B
Ejemplo 451	A	A	B	Ejemplo 470	A	A	B
Ejemplo 452	B	A	B	Ejemplo 471	A	A	C
Ejemplo 453	A	A	B	Ejemplo 472	A	A	C
Ejemplo 454	A	A	B	Ejemplo 473	B	A	C
Ejemplo 455	A	A	B	Ejemplo 474	A	A	B
Ejemplo 456	A	A	B				

[Aplicabilidad industrial]

- 5 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una excelente actividad inhibidora de la tanquirasa y que es útil para el tratamiento y profilaxis de enfermedades proliferativas como el cáncer, por ejemplo, y también es útil para el tratamiento de otras enfermedades como el virus del herpes, esclerosis múltiple, enfermedades del metabolismo de la glucosa, lesiones de la piel y del cartílago y fibrosis pulmonar, y además para proporcionar una composición farmacéutica que los comprenda. Además, la presente divulgación hace posible proporcionar un método para producir el compuesto y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y proporcionar un compuesto intermedio útil para la producción.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estando el compuesto representado por la siguiente fórmula general (1):



en donde en la fórmula (1),

A¹, A², A³ y A⁴ se definen, tal que ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo, uno de A¹ y A² representa un enlace sencillo y el otro representa CH₂, o A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ representa CH₂, uno de A³ y A⁴ es CH₂ o CO y el otro es O o NR¹ cuando ambos de A¹ y A² representan un enlace sencillo o cuando A¹ representa CH₂ y A² representa un enlace sencillo, uno de A³ y A⁴ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A² representa CH₂, o uno de A² y A³ es NR¹ y el otro es CH₂ o CO cuando A¹ representa un enlace sencillo y A⁴ es CH₂,

en donde R¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo 3-metoxipropilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, grupo 2,3-difluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, grupo 3-cloropropilo, grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo cianometilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fluorofenilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 4-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 2-pirimidilmetilo, un grupo 5-pirimidilmetilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-tetrahidrofurilmetilo, un grupo amidinometilo o un grupo carbamoilmetilo,

una estructura compuesta por E¹, E², E³ y E⁴ es un grupo representado por la siguiente fórmula: -E¹-E²-E³-E⁴-, en donde los enlaces entre E¹, E², E³ y E⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un enlace doble, y en donde E¹ es N o CR², E² es N o CR³, E³ es N o CR⁴, y E⁴ es N o CR⁵; es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente fórmula: -E²-E³=E⁴- en donde E² es O o S y E³ y E⁴ son CH; o es un grupo en el cual E¹ representa un enlace sencillo y el cual está representado por la siguiente fórmula: -E²=E³-E⁴- en donde E² y E³ son CH y E⁴ es O o S,

R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo carboximatoxi, un grupo 5-tetrazolilmetoxi, un grupo cianometoxi, un grupo 4-piperidilmetoxi, un grupo 2-(N,N-dimetilamino)etoxi, un grupo 3-oxetanil metoxi, un grupo 2-morfolinoetoxi, un grupo 2-(N-metilpiperazino)etoxi, un grupo 2-pirrolidinoetoxi, un grupo 2-piperidinoetoxi, un grupo 3-pirrolidinopropoxi, un grupo 3-tetrahidro furiloxi, un grupo 4-tetrahidro piraniloxi, un grupo 4-(N-metilpiperidil)metoxi, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropoxi, un grupo carbamoilmetoxi, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 4-cianopiperidino, un grupo 4-metoxicarbonilpiperazino, un grupo 3,5-dimetilmorfolino, un grupo 3,5-dimetilpiperazino, un grupo 4-metoxipiperidino, un grupo 4-carboxipiperidino, un grupo N-metilsulfonilpiperazino, un grupo 4-metilsulfonilpiperidino, un grupo N-2-hidroxi-2-metilpropilpiperazino, un grupo N-hidroxiacetilpiperazino, un grupo N-acetilpiperazino, un grupo N-metilpiperazino, un grupo N-(3-oxetanil)piperazino, un grupo 4-hidroxiciclohexilo, un grupo 1-metilpirazol-4-ilo, un grupo 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, un grupo 4-etoxicarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-(N-metilpiperazino)fenilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo N-(2-morfolinoetil)carbamoilo, un grupo 2-oxazolilo, un grupo 4-morfolinocarboniloxazol-2-ilo, un grupo 4-pirrolidinometiloxazol-2-ilo o un grupo 4-carboxi oxazol-2-ilo

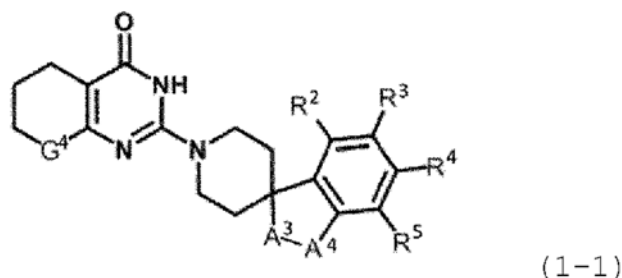
una estructura compuesta por G¹, G², G³ y G⁴ es un grupo representado por la siguiente fórmula: -G¹-G²-G³-G⁴-, en donde los enlaces entre G¹, G², G³ y G⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace, y representado por la siguiente fórmula: -CH=CH-CH=CR⁶-, pero excluyendo un caso en donde tanto A¹ y A² representan un enlace sencillo, A³ es O y A⁴ es CO, la siguiente fórmula: -CH=CH-CH=N-, pero excluyendo un caso en donde tanto A¹ y A² representan un enlace sencillo, A³ es O y A⁴ es CO, la siguiente fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, la siguiente fórmula: -CO-CH₂-CH₂-N(R⁷)-, la siguiente fórmula: -CH₂-CF₂-CH₂-CH₂-, la siguiente fórmula: -CH₂-O-CH₂-CH₂-, la siguiente fórmula: -CH₂-S-CH₂-CH₂-, la siguiente fórmula: -CH₂-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, la siguiente fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-O-, la siguiente fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁷)-, o la siguiente fórmula: -O-CH₂-CH₂-N(R⁷)- o es un grupo en el cual G¹ representa un enlace sencillo, el cual está representado por la siguiente fórmula: -G²-G³-G⁴- (en donde los enlaces entre G², G³ y G⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace), y el cual está por la siguiente fórmula: -CH=CH-N(R⁷)-, la siguiente fórmula: -CH₂-CH₂-N(R⁷)-, la siguiente fórmula: -N=CH-N(R⁷)-, o la siguiente fórmula: -N(R⁷)-CH=N-,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un

grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆, y

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo.

- 5 2. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1), tanto A¹ y A² representan un enlace sencillo, mientras que uno de A³ y A⁴ es CH₂ o CO y el otro es O.
- 10 3. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (1), tanto A¹ y A² representan un enlace sencillo, mientras que uno de A³ y A⁴ es CH₂ o CO y el otro es NR¹.
- 15 4. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde en la fórmula general (1), la estructura compuesta por E¹, E², E³ y E⁴ es un grupo representado por la fórmula: -E¹-E²-E³-E⁴-, en donde los enlaces entre E¹, E², E³ y E⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un enlace doble, y en donde E¹ es N o CR², E² es N o CR³, E³ es N o CR⁴, y E⁴ es N o CR⁵.
- 20 5. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde en la fórmula general (1), la estructura compuesta por G¹, G², G³ y G⁴ es un grupo el cual se representa por la fórmula: -G¹-G²-G³-G⁴- y el cual se representa por la fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, la fórmula: -CH₂-CF₂-CH₂-CH₂-, la fórmula: -CH₂-O-CH₂-CH₂-, la fórmula: -CH₂-S-CH₂-CH₂-, la fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-O-, la fórmula: -CH₂-CH₂-CH₂-N(R⁷)-, o la fórmula: -O-CH₂-CH₂-N(R⁷)-, o es un grupo en el cual G¹ representa un enlace sencillo, el cual se representa por la fórmula: -G²-G³-G⁴-, en donde los enlaces entre G², G³ y G⁴ cada uno representa un enlace sencillo o un doble enlace, y el cual está por la fórmula: -CH=CH-N(R⁷)- o la fórmula: -CH₂-CH₂-N(R⁷)-.
- 25 6. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) está representado por la siguiente fórmula general (1-1):



- 30 en donde en la fórmula (1-1),
A³ es O, CH₂ o CO, y A⁴ es CO o NR¹, pero excluyendo un caso en donde tanto A³ como A⁴ son CO, un caso en donde A³ es CH₂ y A⁴ es CO, y un caso en donde A³ es O y A⁴ es NR¹, y
G⁴ es CH₂ o NR⁷ y R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo,
35 un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2-cianoetilo o un grupo 2-metoxietilo.
7. El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) se selecciona entre el grupo que consiste en
40 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-ona,
2-[[7-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-oxo-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-5-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida,
45 2-[1-[(3-metoxibencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-(5-metoxi-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-(4-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,
50 4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxilato de etilo,
4-cloro-N-(2-morfolinoetil)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxamida,
2-(6-cloro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
2-[4-cloro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
55 4-cloro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-cloro-6-hidroxi-1-metil-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,

- 2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-5-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-2-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-4-il)metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietyl)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metilquinazolin-4(3H)-ona,
 5 2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietyl)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona,
 4,6-difluoro-1'-[8-(hidroximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il]-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(pirimidin-2-il metil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 4-cloro-1-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 10 piperidina]-2-ona,
 4-cloro-6-[4-(morfolin-4-carbonil)oxazol-2-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d] pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-
 carbonitrilo,
 15 4-cloro-6-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)oxazol-2-
 il]espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-7-
 20 carboxamida,
 ácido 2-[4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-
 piperidina]-6-il]oxazol-4-carboxílico,
 4,6-difluoro-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-ona,
 4-cloro-1-metil-6-(3-morfolinopropoxi)-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidroquinazolin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-
 25 ona,
 2-(4,6-difluoro-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il)-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(2-hidroxietyl)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-
 ona,
 4,6-difluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-2-
 30 ona,
 4,6-difluoro-1-(2-hidroxietyl)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidina]-2-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(2-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 35 2-[4,6-difluoro-1-(3-fluorobencil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,6-difluoro-espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-7-metil-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-[4,6-difluoro-1-(piridin-3-ilmetil)espiro[indolin-3,4'-piperidina]-1'-il]-8-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-
 40 4(3H)-ona,
 4-fluoro-6-hidroxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-
 2-ona,
 4-fluoro-6-(2-hidroxietyl)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 45 piperidin]-2-ona,
 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolinoetoxi)espiro[indolin-
 3,4'-piperidin]-2-ona,
 50 6-[2-(1,1-dioxidotiomorfolino)etoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-
 il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-
 il)etoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(3-morfolin-4-
 55 ilpropoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-(2-metoxietyl)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[3-(pirrolidin-1-il)pro-
 60 poxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4,6-difluoro-1-(2-hidroxietyl)-1'-[8-(trideuteriometil)-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexapirido[2,3-d]pirimidin-2-il]espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-6-metoxi-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,
 65 4-fluoro-1-(2-hidroxietyl)-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-
 piperidin]-2-ona,

- 2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il]acetonitrilo,
4-cloro-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 5 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-piperidin-1-iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona 4-cloro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-cloro-6-[2-(1,1-dioxidotiormorfolino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexapirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 10 2-[4-fluoro-6-metoxi-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-1-il]acetonitrilo,
4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(1-metilpiperidin-4-il)oxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-1-(2-hidroxi-etil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 15 1'-(8-etil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-4, 6-difluoro-1-(2-hidroxi-etil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-6-(2-metoxi-etoxi)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 20 4-fluoro-6-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-1-(2-hidroxi-etil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5, 6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-morfolin-4-iletoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 25 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(oxetan-3-ilmetoxi)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-1-metilo,-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 30 6-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
6-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
ácido 2-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi]acético,
- 35 6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
4-fluoro-6-[2-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-(1H)-ona,
- 40 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)espiro[2-b enzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
4-cloro-7-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-6-[4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pimi midin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 45 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
4-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
- 50 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
7-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
[4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]acetonitrilo,
- 55 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
- 60 6-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
- 65 ácido [4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxo-1-(2,2,2-

- trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)acético,
 ácido {[4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)acético,
 4-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 5 ácido 2-[4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-2-oxoespiro[indolo-3,4'-piperidin]-7-il]oxiacético,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 10 4-fluoro-7-(2-hidroxietoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona, 6-[cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il) 1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 15 4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[(1H-tetrazol-5-il)metoxi]-4-fluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 20 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(l-metilpiperidin-4-il)oxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 25 ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperidin-4-carboxílico,
 ácido 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]azetidín-3-carboxílico,
 2-[4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]acetamida,
 30 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 35 2-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi-N-(metilsulfonil)acetamida,
 6-[2-(N,N-dimetilsulfamoil)aminoetoxi]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 {[4-fluoro-1-(2-hidroxietil)-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}acetónitrilo,
 40 [4,6-difluoro-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1(2H)-il]etanimidamida,
 ácido 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidina]-6-carboxílico,
 45 N-(2-[[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)etil)metano sulfonamida,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona,
 50 6-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 2-[[4-fluoro-2-oxo-1'-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi]acetónitrilo,
 7-[2-(terc-butilamino)etoxi]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metilespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 55 4-cloro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-metil-7-(oxolan-3-iloxi)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 60 4-fluoro-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 1-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etil]-4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 ácido ([4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)metilfosfónico,
 65 4-cloro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indol-3,4'-

- piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxi-1-[3-oxo-3-[3-(trifluorometil)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-il]propil]espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-cloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-7-metoxiespiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 6-[4-(dimetilamino)fenil]-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-8-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(1-metilpirazol-4-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 1-{[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}-N-metilmetanosulfonamida,
 1-{[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi}metanosulfonamida,
 6-(1,1-dioxdotiomorfolino)-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 N-([4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]oxi)metilsulfonil)acetamida,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(piperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida,
 1-bencil-4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-2,6-diona,
 4-fluoro-6-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-1-carboxilato de metilo,
 6-[cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-6-(4-metilsulfonilpiperidin-1-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-fluoro-6-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperazin-1-carboxamida,
 1-[4-fluoro-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il]piperidin-4-carbonitrilo,
 4-fluoro-6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1'-(8-metil-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(oxolan-2-ilmetil)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-(2-metoxietil)espiro[indolo-3,4'-piperidin]-2-ona,
 4-fluoro-1'-(4-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-6-morfolin-4-ilespiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 6-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-4-fluoro-1'-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)espiro[2-benzofuran-3,4'-piperidin]-1-ona,
 2-(4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona y
 2-(4-fluoro-7-metoxiespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 como principio activo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de un tumor maligno.

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 9, en donde el tumor maligno es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenoma pancreático, cáncer de mama, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de epitelio transicional de vejiga y leucemia.
- 5 11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 10, en donde el tumor maligno es cáncer colorrectal.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de infecciones por el virus del herpes simple o infecciones por el virus de Epstein-Barr.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la fibrosis pulmonar.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.