



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **08-45550**

54. TÍTULO DERIVADOS BENZOFUSIONADOS SUSTITUIDOS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL
RECEPTOR VANILOIDE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 491/10; C07D 495/04; C07D
493/10; C07D 413/12

71. SOLICITANTE GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

DOMICILIO LA CHAUX-DE-FONDS, SUIZA

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D. C., _____

53

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-045550-00000-0000

Fecha: 2008-05-06 16:11:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 258

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1	SOLICITUD DE:		
☒ Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☒ Capítulo I	☐ Capítulo II		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A. Dirección: Chemin de la Combeta, 5 Nacionalidad o domicilio: La Chaux-de-Fonds, Suiza Lugar de Constitución: Suiza	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67 E-mail: info@castillograu.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ Número 17.017.671 de TP 2.978 del C.S.J. Bogotá	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Laxmikant Atmaram Gharat; Uday Mukund Joshi; Neelima Khairatkar Joshi Dirección: Parvati Apts., A-2, Patilwadi, Chandanwadi, Thane (West); 24, Shilrith Society, M.G. Road, Naupada; C101; Dev Prayag Co-operative Housing Society, Bhakti Mandir Road, Near Hari Niwas, Panchpakhadi Nacionalidad o Domicilio: Maharashtra, Thane, Thane - India		
5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/IB2006/002814</u> Fecha: <u>Octubre 9, 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/042906 A1</u> Fecha: <u>Abril 19, 2007</u>		
6	Título (54) DERIVADOS BENZOFUSIONADOS SUSTITUIDOS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE		
7	Clasificación Internacional (51) C07D 491/10; C07D 495/04; C07D 493/10; C07D 413/12		
8	Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de origen India E.U.A. India E.U.A.	(32) Fecha Octubre 7, 2005 Octubre 26, 2005 Junio 26, 2006 Julio 13, 2006
		(31) Número de Solicitud 1269/MUM/2005 60/730,660 996/MUM/2006 60/807,205	
9	Comprobante de pago N°: <u>95.667</u> Fecha: _____		

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

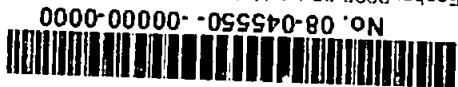
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176

Fecha: 2008-05-06 16:11:39
Ira. 11 PATENTE (YII)
Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 258



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 35,617
FECHA : MAYO 6 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	85584	06/05/2008	4,699,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS BENZOFUSIONADOS SUSTITUIDOS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional hindú 1269/MUM/2005, consignada el 7 de octubre de 2005, y 996/MUM/2006, consignada el 26 de junio de 2006 y las solicitudes provisionales de Estados Unidos n. ° 60/730.660, consignada el 26 de octubre de 2005, y 60/807.205, consignada el 13 de julio de 2006, todas incorporadas en su totalidad como referencias en este documento.

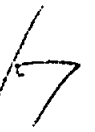
Campo de la invención

La presente invención está relacionada con derivados benzofusionados sustituidos, que pueden utilizarse como ligandos del receptor vaniloide, con métodos de tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por receptores vaniloides utilizando estos, y procesos para su elaboración.

Antecedentes de la invención

El dolor es el síntoma más común debido al cual los pacientes buscan atención y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Aunque el dolor agudo normalmente tiende a cesar después de un período determinado de evolución, el dolor crónico persiste durante 3 meses o más y puede llevar a cambios importantes en la personalidad, estilo de vida, capacidad funcional y calidad de vida en general del paciente (K. M. Foley, Pain, en Cecil Textbook of Medicine 100-107, J. C. Bennett and F. Plum eds., Vigésima ed., 1996). La sensación de dolor puede activarse por alguno de varios estímulos físicos o químicos y las neuronas sensitivas que sirve en la mediación de la respuesta a estos estímulos perjudiciales se conocen como «nociceptores». Los nociceptores son neuronas (fibras C y Aδ) aferentes sensitivas primarias que se activan por medio de una amplia variedad de estímulos nocivos que incluyen estímulos químicos, mecánicos, térmicos y protónicos (pH <6).

Además, el dolor crónico puede clasificarse como dolor nociceptivo o neuropático. El



dolor nociceptivo incluye dolor inducido por lesión tisular y dolor inflamatorio tal como el asociado con artritis. El dolor neuropático es provocado por el daño a los nervios sensitivos del sistema nervioso central o sistema nervioso periférico y se mantiene por procesamiento somatosensitivo aberrante. Hay abundante evidencia relacionada con la actividad de los receptores vaniloideos (VR1) (V. Di Marzo *y otros*, *Current Opinion en Neurobiology* 12: 372-379, 2002) en el procesamiento del dolor.

Se sabe que el vaniloide lipofílico, capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamidas; CAP) estimula las rutas del dolor a través del alivio de una variedad de neurotransmisores aferentes sensitivos mediante un receptor capsaicina de suspensión celular específica, clonado como el primer receptor vaniloide (el VR1, conocido ahora como TRPV1) (Caterina MJ. y otros, *Science*, abril 14; 288 (5464): 306-13, 2000), la capsaicina es el componente pungente principal en el pimentón picante. El pimentón picante ha sido utilizado históricamente no solamente como una especie, sino también como medicina tradicional en el tratamiento oral de trastornos gástricos y se aplica localmente para el alivio del dolor e inflamación. La CAP tiene un amplio espectro de acciones biológicas y no exhibe únicamente efectos sobre los sistemas cardiovasculares y respiratorios, sino también induce dolor e irritación sobre la aplicación local. Sin embargo, la CAP, después de tal inducción del dolor induce desensibilización, tanto a la misma CAP como a otros estímulos nocivos, con lo cual detiene el dolor. La administración intradérmica de la capsaicina está caracterizada por una quemadura inicial o sensación caliente después de un periodo prolongado de analgesia. Se piensa que el componente analgésico de la activación del receptor VR1 tiene la mediación de una desensibilización inducida por la capsaicina de terminal aferente sensitivo primario. Basándose en esta propiedad, la CAP y sus análogos tales como olvanila, nuvanila, DA-5018, SDZ-249482, y la resiniferatoxina se utilizan o están bajo el desarrollo como agentes analgésicos o agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria o trastornos cutáneos (Wriggleworth y Walpore, *Drugs of the Future*, 23: pp 531-538, 1998),

El VR1 es ampliamente expresado en tejidos no neuronales en varios sistemas orgánicos,



pero hasta ahora no se entiende apropiadamente el papel funcional del VR1 en los diferentes sistemas. Un número creciente de estudios realizados en animales han revelado la posible relación de los receptores VR1 en varias patologías. Basándose en esta información ahora el VR1 está siendo considerado un blanco molecular para varias indicaciones tales como migraña, artralgia, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno cutáneo neurótico, accidente cerebrovascular, dolor cardíaco que surge debido a un miocardio isquémico, enfermedad de Huntington, déficit de memoria, función restringida cerebral, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), demencia, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incontinencia urinaria, vulvodinia, condiciones pruríticas tales como prurito urémico, síndrome de intestino irritable que incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico, enteritis, ileítis, úlcera duodenal estomacal, enfermedad intestinal inflamatoria que incluye enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias tales como pancreatitis, así como para trastornos respiratorios tales como rinitis alérgica y no alérgica, asma o enfermedad pulmonar con obstrucción crónica, irritación cutánea, ocular o de la mucosa, dermatitis, y para trastornos no específicos tales como aumento de la fiebre, retinopatía, espasmos musculares, emesis, discinesias y depresión. Los antagonistas específicos del VR1 probablemente sean útiles en múltiples subtipos de dolor tales como dolor agudo, crónico, neuropático o dolor postoperatorio, así como en el dolor debido a neuralgia (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuralgia trigémina y en el dolor debido a neuropatía diabética, dolor dental así como dolor relacionado con el cáncer. Adicionalmente, los antagonistas del VR1 también demostrarán ser útiles en el tratamiento de condiciones de dolor inflamatorio tales como artritis u osteoartritis. Los antagonistas del VR1 mantienen un beneficio potencial en la diabetes, obesidad, urticaria, queratosis actínica, queratoacantoma, alopecia, enfermedad de Menière, tinnitus, hiperacusia y trastornos de la ansiedad.

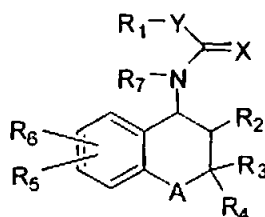
Una clase de compuestos naturales y sintéticos que modulan la función del receptor vaniloide (VR1) se ha caracterizado por la presencia de un grupo de vanililo (4-hidroxibencilo) o un grupo funcionalmente equivalente y la misma ha sido ampliamente

estudiada y la revisó ampliamente por Szallasi y Blumberg (The Am. Soc. for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 51, No. 2, 1999).

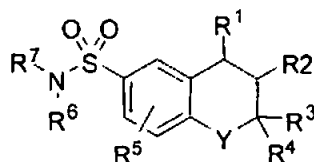
Se han desarrollado varios agonistas y antagonistas de vaniloide para el tratamiento de dolor; los agonistas funcionan a través de desensibilización del receptor mientras que los antagonistas bloquean su estimulación por ligandos (pato)fisiológicos. El primer antagonista Capsazepina lo desarrolló Novartis.

Hay otros antagonistas VR1, que están en la etapa preclínica, por ejemplo, el PAC-20030 de Amore Pacific, BCTC de Neurogen, A-425619 de Abbott y AMG-9810 de Amgen.

La publicación europea n.º 0 462 761 revela determinados compuestos fusionados que tienen la fórmula:



los cuales son activadores del canal de potasio y un método de uso de tales compuestos que tienen actividad de activación del canal de potasio como agentes antiisquémicos y/o antiaritmicos. La publicación PCT n.º WO 2005/075463 describe determinados derivados de benzopirano como activadores de canal de potasio. La publicación de patente europea n.º 0 587 180 revela determinados derivados benzofusionados para usar en el tratamiento de condiciones isquémicas y la arritmia. La publicación de patente europea n.º 0 747 374 revela compuestos que tienen la fórmula:



como activadores de canal de potasio. La publicación PCT n.º WO 98/045542 revela derivados cromano para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

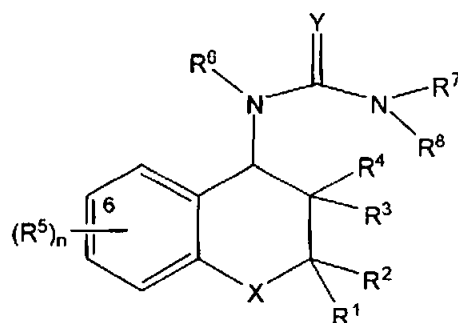
g

La publicación PCT n.º WO 2003/080578 revela ureas heteroaromáticas como moduladores del receptor vaniloide (VR1), en antagonistas particulares, para el tratamiento del dolor y/o inflamación. La publicación PCT n.º WO 2005/007652 describe análogos de quinolin-4-il-amina sustituida útiles en el tratamiento de condiciones relacionadas con la activación del receptor capsaicina. La publicación PCT n.º WO 05/009977 revela análogos de pirimidinil-4-il-amina utilizados para modular la actividad del receptor vaniloide. Otros compuestos moduladores del receptor vaniloide se revelan en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.933.311 y 6.939.891; y las publicaciones PCT n.º WO 02/08221, 02/16317, 02/16318, 02/16319, 04/035533, 04/103281, 04/108133 y 04/111009.

Ante los esfuerzos por descubrir mejores analgésicos para el tratamiento de dolores tanto agudos como crónicos, y por desarrollar tratamientos para varios estados de dolor neuropático, aún existe la necesidad de un tratamiento terapéutico más efectivo y seguro de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por receptores vaniloides.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona ligandos de receptor vaniloide de la fórmula:



(I)

análogos de estos, sales farmacéuticamente aceptables de estos, solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, hidratos farmacéuticamente aceptables de estos, N-óxidos de estos, tautómeros de estos, regioisómeros de estos, estereoisómeros de estos, prodrugas de estos y polimorfos de estos,

A

en donde:

X e Y son independientemente O, $-S(O)_m$ o NR^c ;

R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo ciclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$ o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

(a) R^5 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$ o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; y

R^8 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$ o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; o

(b) R^5 y R^6 se definieron con anterioridad; y

R^7 y R^8 se unen juntos para formar un anillo ciclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;



cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ o $-S(O)_m-NR^aR^b$ o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no

sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^e independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S o NR^e ;

cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1 ó 2; y

n es un entero de 0 a 4.

Según una configuración, el compuesto cumple uno o más de los criterios (1)-(4) que se presentan a continuación:

(1) cuando uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, el otro es fenilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido o 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo sustituidos o no sustituidos;

(2) (a) el anillo bicíclico de la fórmula I no está sustituido en la posición 6 con $-S(O)_2NR^aR^b$ o $-S(O)_2NR^9R^{10}$, o

(b) cuando el anillo bicíclico de la fórmula I está sustituido en la posición 6 con $-S(O)_2NR^aR^b$ o $-S(O)_2NR^9R^{10}$, entonces R^a es hidrógeno y R^b es metilo, y R^9 es hidrógeno y R^{10} es metilo;

(3) (a) R^3 y R^4 no son $-OR^9$, cuando R^9 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo o acilo sustituido o no sustituido,

(b) R^3 y R^4 no son $-OR^9$, o

(c) cuando R^5 es $-NR^9R^{10}$ y R^9 es $C(=L)-R^a$, entonces R^a es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furilo, tienilo, indolilo, pirrolidinolinilo,

piperidonlilo, azepenonlilo o piridacinona; y

(4) R^1 y R^2 juntos forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$.

Según una configuración preferida, el compuesto cumple los criterios (1)-(4) mencionados con anterioridad. Según otra configuración preferida, el compuesto cumple el criterio (4).

Según otra configuración, ninguno de los grupos R^5 es $-S(O)_2NR^aR^b$ o $-S(O)_2NR^9R^{10}$.

Estos compuestos pueden incluir uno o más de las siguientes configuraciones.

Por ejemplo, X puede ser O ó $S(O)_m$, [en donde m puede ser 0 ó 2]; R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$; R^3 , R^4 , R^6 y R^7 pueden ser hidrógeno; en cada presencia R^5 puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, OR^9 , NR^9R^{10} o $S(O)_mR^9$; R^8 puede ser heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo o arilalquilo; además, R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo cíclico saturado o insaturado de C_3 - C_7 , el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos; e Y puede ser O ó S.

Un compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde X es O.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde Y es O.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^1 y R^2 se unen junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y NR^9 .

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^1 y R^2 se unen junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclobutano.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^3 y R^4 son independientemente



hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$,

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^3 y R^4 son hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^5 es hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^6 es hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^7 es hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo ciclobutilo, y R^3 - R^7 son hidrógeno.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es pirrolidinil-3-ilo.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es quinolin-5-ilo.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es isoquinolin-8-ilo.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es (piridin-4-il)metilo.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 es 4-trifluorometilbencilo.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^8 está sustituido con un heteroarilo sustituido o no sustituido tal como el 4-trifluorometilpiridin-2-ilo.

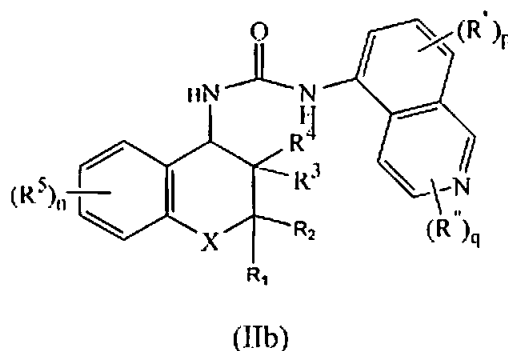
Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^7 y R^8 están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel donde R^7 y R^8 se combinan para formar piperidina.

De acuerdo con una configuración, R^1 y R^2 junto con el carbono al cual están unidos no

forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.

Según una configuración preferida, los ligandos de receptor vaniloide tienen la fórmula:



en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n se definieron con anterioridad;

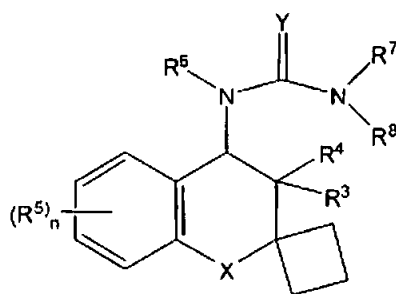
R' y R'' independientemente son hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$ o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

p y q son independientemente 0, 1, 2 ó 3.

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, hidratos de estos, N-óxidos de estos, tautómeros de estos, estereoisómeros de estos, prodrogas de estos y polimorfos de estos.

Según una configuración, el compuesto de la fórmula IIb cumple el criterio (3) mencionado con anterioridad.

Según otra configuración preferida, los ligandos de receptor vaniloide VR1 de la invención tiene la fórmula:

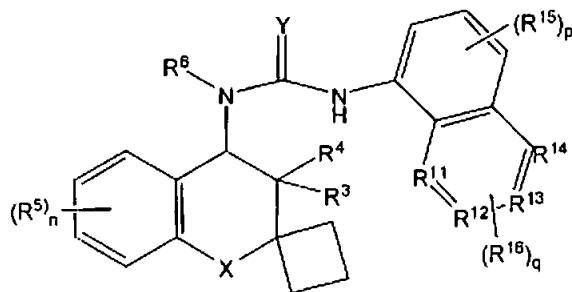


(III)

en donde X, Y, R^3 - R^8 y n se definieron con anterioridad, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, hidratos de estos, N-óxidos de estos, tautómeros de estos, estereoisómeros de estos, prodrogas de estos y polimorfos de estos. X e Y son independientemente O, R^8 preferiblemente es un quinolinilo o isoquinolinilo sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, el grupo quinolinilo o isoquinolinilo está unido a la estructura principal del compuesto en una posición sobre el anillo cíclico que solamente contiene carbono.

Según una configuración, el compuesto de la fórmula III cumple los criterios (1), (2) ó (3) mencionados con anterioridad, o cualquier combinación de estos.

Según una configuración de mayor preferencia, los ligandos de receptor VR1 de la invención tiene la fórmula:



(IV)

en donde:

X, Y, R³, R⁴, R⁶, R⁹, R¹⁰, n, p y q se definieron con anterioridad;

uno de R¹¹-R¹⁴ es N y los grupos R¹¹-R¹⁴ remanentes son CH o CR^a;

cada una de las presencias de R⁵ independientemente es hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹ o -C(O)NR⁹R¹⁰; y

cada una de las presencias de R¹⁵ y R¹⁶ independientemente es hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -OR⁹, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹ o -S(O)_m-NR⁹R¹⁰;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, hidratos de estos, N-óxidos de estos, tautómeros de estos, estereoisómeros de estos, prodrogas de estos y polimorfos de estos. X e Y son preferiblemente O.

Según una configuración, el compuesto de la fórmula IV cumple el criterio (3) mencionado con anterioridad.

Compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, estereoisómeros, tautómeros, prodrogas o polimorfos de estos. La presente invención no

debe limitarse a estos.

($\pm$)1-{3,4-Dihidro-1'-(metilo)espiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 1).

($\pm$)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-pirano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 2).

($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 3).

(+)-1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 4).

(-)-1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 5).

($\pm$) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 6).

($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 7).

($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 8).

($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 9).

(+) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 10).

($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-3-ilmetilo)urea (Compuesto No. 11).

($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea (Compuesto No. 12).

($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-cloro-1,3-

18

benzotiazol-2-il)urea (Compuesto No. 13).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)urea (Compuesto No. 14).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)urea (Compuesto No. 15).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea (Compuesto No. 16).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)urea (Compuesto No. 17).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea (Compuesto No. 18).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-[5-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]]urea (Compuesto No. 19).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)urea (Compuesto No. 20).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-acetil-1H-indazol-5-il)urea (Compuesto No. 21).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(tieno[2,3-c]piridin-3-il)urea (Compuesto No. 22).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-([5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-)urea (Compuesto No. 23).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)urea (Compuesto No. 24).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)urea (Compuesto No. 25).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-(4-nitrofenil)-

1,3,4-tiadiazol-2-il)urea (Compuesto No. 26).

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-furilmetilo)urea (Compuesto No. 27).

(±) 1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(quinolin-5-il) urea (Compuesto No. 28).

(±)1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-8-il) urea (Compuesto No. 29).

1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea (Compuesto No. 30).

1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea (Compuesto No. 31).

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea (Compuesto No. 32).

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea (Compuesto No. 33).

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-4-il)metilurea (Compuesto No. 34).

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4-trifluorometilobencil)urea (Compuesto No. 35).

N-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilpiperidin-1-carboxamida (Compuesto No. 36).

N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea (Compuesto No. 37).

N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea (Compuesto No. 38).

N'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-

20

ciclobutano]-4-ilurea(Compuesto No. 39).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 40).

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 41).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 42).

(+) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 43).

(-) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 44).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 45).

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 46).

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 47).

1-(6,8-Difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 48).

(±) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 49).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 50).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 51).

(±) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 52).

(±) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 53).

(±) Sal clorhidrato de 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea, (Compuesto No. 54).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metiloaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 55).

(±) 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 56).

(±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 57).

(±) 1-(8-Ciano-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 58).

(+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 59).

(-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 60).

(±) 1-(3,4-Dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 61).

(±) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 62).

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 63).

(-) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 64).

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

22

(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 65).

(±) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 66).

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metilo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 67).

(±) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 68).

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 69).

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 70).

(±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 71).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 72).

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 73).

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 74).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 75).

(±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 76).

(±) 1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 77).

(±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 78).

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 79).

N'-isoquinolin-5-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-iltiourca (Compuesto No. 80).

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotipirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 81).

(±) 1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[-2H-1-benzotipirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Compuesto No. 82).

N'-isoquinolin-8-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-iltiourca (Compuesto No. 83).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más de los compuestos antes mencionados junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (tales como un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención. Uno o más compuestos de la presente invención pueden diluirse con vehículos o encerrarse dentro de un vehículo, el cual puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente.

También proporciona un método para la prevención, aliviar o tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por receptores vaniloideos (tales como VR1) en un sujeto en necesidad de éste administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de la presente invención. Ejemplos no limitativos de enfermedades, trastornos y síndromes que pueden mediarse por el receptor vaniloide 1 (VR1) incluyen (1) migraña, (2) artralgia, (3) neuropatía diabética, (4) neurodegeneración, (5) trastorno cutáneo neurótico, (6) accidente cerebrovascular, (7) dolor cardíaco que surge debido a un miocardio isquémico, (8) enfermedad de Huntington, (9) déficit

2/11

de memoria, (10) función restringida cerebral, (11) esclerosis lateral amiotrófica (ALS), (12) demencia, (13) hipersensibilidad de la vejiga urinaria (14) incontinencia urinaria, (15) vulvodinia, (16) condiciones pruríticas tales como prurito urémico, (17) síndrome de intestino irritable que incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico, (18) enteritis, (19) ileitis, (20) úlcera duodenal estomacal, (21) enfermedad intestinal inflamatoria que incluye enfermedad de Crohn, (22) enfermedad celíaca y (23) enfermedades inflamatorias (tal como pancreatitis), (24) trastornos respiratorios tales como rinitis alérgica y no alérgica, asma o enfermedad pulmonar con obstrucción crónica, (25) irritación cutánea, ocular o de la mucosa, (26) dermatitis, (27) aumento de la fiebre, (28) retinopatía, (29) espasmos musculares, (30) emesis, (31) discinesias, (32) depresión, (33) dolor agudo, crónico, neuropático o dolor postoperatorio, (34) dolor debido a neuralgia o neuralgia trigémina, (35) dolor debido a neuropatía diabética, (36) dolor dental, (37) dolor relacionado con el cáncer, (38) artritis, (39) osteoartritis, (40) diabetes, (41) obesidad, (42) urticaria, (43) queratosis actínica, (44) queratoacantoma, (45) alopecia, (46) enfermedad de Menière, (47) tinnitus, (48) hiperacusia, (49) trastornos de la ansiedad y (50) hiperplasia benigna de la próstata. Según una configuración preferida, los compuestos de la presente invención se administran para tratar dolor agudo o crónico o dolor neuropático.

La presente invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos descritos aquí.

Descripción detallada de la invención

La presente invención está relacionada con derivados benzofusionados sustituidos, que pueden utilizarse como ligandos del receptor vaniloide y procesos para la síntesis de estos compuestos. También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, diastereómeros, polimorfos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Además se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos descritos junto con los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades,



condiciones y/o trastornos mediados por los receptores vaniloides (tal como el VRI).

Definiciones

El término «alquilo» se refiere a un radical de cadena recta o ramificada de hidrocarburo que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno o a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un único enlace, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). El término «alquil C₁₋₆» se refiere a una cadena alquímica que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

El término «alqueno» se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena recta o ramificada que tiene 2 a cerca de 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.

El término «alquino» se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (en donde se prefieren radicales que tienen de 2 a cerca de 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo.

El término «alcoxi» denota un grupo alquilo unido por medio de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos representativos de tales grupos son -OCH₃ y -OC₂H₅.

El término «cicloalquilo» denota un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático de 3 a cerca de 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos con formación de puentes o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro (4,4) non-2-ilo.

El término «cicloalquilalquilo» se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene 3 a cerca de 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo. El grupo cicloalquilalquilo puede unirse a una estructura principal en cualquier átomo de carbono en el

No

grupo alquilo que crea una estructura estable. Ejemplos no limitativos de tales grupos incluyen al ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

El término «cicloalquenilo» se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que tiene 3 a cerca de 8 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono, tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo.

El término «arilo» se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término «arilalquilo» se refiere a un grupo arilo, tal como el definido con anterioridad, unido directamente a un grupo alquilo, tal como el definido con anterioridad, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

El término «anillo heterocíclico» se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, con formación de puente o espiro, y átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar oxidados opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente en forma cuaternaria; y el radical de anillo puede estar parcial o completamente saturado (es decir, heterocíclico o heteroarilo). Ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, acridino, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridino, perhidroazepino, fenacino, fenotiacino, fenoxacino, ftalacino, piridilo, pteridino, purino, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazolo, imidazolilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidino, piperacino, 2-oxopiperacino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidino, piracino, pirimidino, piridacino, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidino, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidino, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo,

tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, dioxafosfolanilo, oxadiazolilo, cromanilo y isocromanilo. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en algún heteroátomo o átomo de carbono que permita la creación de una estructura estable.

El término «heterociclilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico como el definido con anterioridad. El radical de anillo heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en algún heteroátomo o átomo de carbono que permita la creación de una estructura estable.

El término «heterociclilalquilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede unirse a una estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que permita la creación una estructura estable.

El término «heteroarilo» se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en algún heteroátomo o átomo de carbono que permita la creación de una estructura estable.

El término «heteroarilalquilo» se refiere a un radical de anillo heteroarilo unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede unirse a una estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que permita la creación una estructura estable.

A menos que se especifique de otra manera, el término «sustituido» se usa aquí para referirse a la sustitución con uno de alguno de los siguientes sustituyentes, o alguna combinación de estos: hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no

sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, guanidina sustituido o no sustituido, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, en donde R^x , R^y y R^z independientemente son hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, anillo heterociclicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. Los sustituyentes en el grupo «sustituido mencionado con anterioridad no puede tener otra sustitución. Por ejemplo, cuando el sustituyente sobre el «alquilo sustituido» es «arilo sustituido», el sustituyente sobre el «arilo sustituido» no puede ser «alquenilo sustituido».

El término «grupo de protección» (PG, por sus siglas en inglés) se refiere a un sustituyente que se utiliza para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que otros grupos funcionales sobre el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un «grupo de protección para el amino» es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos de protección adecuados para el amino incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). De la misma manera, un «grupo de protección para el hidroxilo» se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que

nd

bloquea o protege la funcionalidad amino. Los grupos de protección adecuados para el hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, bencilo, tetrahidropiranilo y sililo. Un «grupo de protección para el carboxi» se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Grupos de protección adecuados para el carboxi, incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoctilo, 2-(trimetilsilil)ctilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-ctilo y nitroctilo. Para la descripción general de los grupos de protección y su uso, véase, T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991,

El término «prodroga» significa un compuesto que es transformado *in vivo* para producir un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por varios mecanismos, tales como a través de hidrólisis en la sangre. Una discusión del uso de prodrogas la presentan T. Higuchi y W. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems.» Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*. ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término «tratar» o «tratamiento» de un estado, trastorno o condición incluye:

(1) la prevención o retardo de la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrollan en un sujeto que puede sufrir de o estar predispuesto al estado, trastorno o condición pero aún no experimenta o presenta los síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o condición;

(2) la inhibición del estado, trastorno o condición, es decir, la detención o reducción del desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de éste; o

(3) el alivio de la enfermedad, por ejemplo, provocando la regresión del estado, trastorno o condición o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos

El beneficio a un sujeto que se va a tratar es estadísticamente significativo o al menos perceptible al sujeto o al médico.

39

El término «sujeto» incluyen mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas casetas, que incluyen gatos y perros) y animales no domésticos (tal como en estado salvaje).

Por «cantidad terapéuticamente efectiva» se entiende la cantidad de un compuesto que, cuando se administró a un sujeto para el tratamiento de un estado, trastorno o condición, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La «cantidad terapéuticamente efectiva» variará según el compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, condición significativa y la respuesta del sujeto a tratarse.

Sales farmacéuticamente aceptables que forman partes de esta invención incluye sales derivadas de bases inorgánicas (tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn), sales de bases orgánicas (tales como N,N'-diacetiletilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, trietilamina y tiarina), sales de bases quirales (tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol), sales de aminoácidos naturales (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina y serina), sales de aminoácidos no naturales (tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos), sales de guanidina, sales de guanidina sustituida (en donde los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquil, alquenoilo o alquínilo), sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida (cuando sea posible) tales como sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, (tales como trifluoroacetato), tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo o sulfatos de alquilo (tales como MeI o $(Me)_2SO_4$).

Solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solventes de

crystalización (tal como alcoholes). Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes de peso molecular alto por métodos conocidos en la técnica.

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisoméricas y a mezclas de estos que incluyen a los racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden estar separadas entre sí por métodos conocidos, o algún isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a cualquier forma tautomérica y mezclas de éstas. Por ejemplo, también se contemplan ambas formas tautoméricas de la siguiente parte



Composiciones farmacéuticas

La composición farmacéutica de la presente invención comprende al menos un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto(s) de la presente invención. El compuesto de la presente invención puede asociarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente) o diluirse mediante un vehículo, o encerrarse dentro de un portador el cual puede estar en la forma de una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente.

Ejemplos de vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de maní, aceite de oliva, gelatina, lactosa, alabastro, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácido graso, monoglicéridos

y diglicéridos de ácido graso, ésteres de ácido pentaeritritol graso, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

El vehículo o diluyente pueden incluir un material de liberación sostenida, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales que influyen sobre la presión osmótica, soluciones amortiguadoras, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes o cualquier combinación de estos. La composición farmacéutica de la invención puede formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, como lo describe Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins). Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo, diluirse en un vehículo, o encerrarse dentro de un portador, el cual puede estar en la forma de una ampollita, cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como un diluyente, puede estar en material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede absorberse en un recipiente sólido granular, por ejemplo, en un sobrecito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, tabletas, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicación tópica.

La ruta de administración puede ser cualquier ruta que transporte efectivamente el compuesto activo de la invención al sitio apropiado o deseado de acción. Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, por depósito, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intranasal, oftálmica (por ejemplo, una solución oftálmica) o tópica (por

ejemplo, ungüento tópico). Se prefiere la ruta oral.

Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas (de gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el principio activo en polvo o en forma de esferoides comprimidos), pastillas para chupar (troiscos) y pastillas. Particularmente son adecuadas las tabletas, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo de carbohidrato o aglutinante o material similar para aplicación oral. Los vehículos preferidos para tabletas, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de papa. Puede utilizarse un jarabe o elixir en casos donde puede emplearse un vehículo edulcorado.

Puede incluir una tableta característica que puede prepararse por técnicas de tableteo convencionales. (1) Núcleo: El compuesto activo (como compuesto libre o sal de éste), 250 mg de dióxido de silicio coloidal (Aerosil®), 1,5 mg de celulosa microcristalina (Avicel®), 70 mg de goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol®), y 7,5 mg de estearato de magnesio; (2) Cubierta: HPMC, alrededor de 9 mg Mywacett 9-40 T y aproximadamente 0,9 mg de monoglicérido de acilo

Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tal como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas.

Para aplicación parenteral, las soluciones o suspensiones inyectables son particularmente adecuadas, preferiblemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

Métodos de tratamiento

La presente invención proporciona compuestos y formulaciones farmacéuticas de estos que son útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por antagonistas de los receptores vaniloides VR1.

La presente invención además proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, condición y/o trastorno modulado por antagonistas del receptor vaniloide a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica de la

34

presente invención. El método es particularmente útil para enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por antagonistas del receptor VR1.

Enfermedades, condiciones y/o trastornos que son modulados por los antagonistas del receptor vaniloide incluyen, pero no se limitan a, migraña, artralgia, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno cutáneo neurótico, accidente cerebrovascular, dolor cardíaco que surge debido a un miocardio isquémico, enfermedad de Huntington, déficit de memoria, función restringida cerebral, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incontinencia urinaria, vulvodinia, condiciones pruríticas tales como prurito uremico, síndrome de intestino irritable que incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico, enteritis, ileitis, úlcera duodenal estomacal, enfermedad intestinal inflamatoria que incluye enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias tales como pancreatitis, así como para trastornos respiratorios tales como rinitis alérgica y no alérgica, asma o enfermedad pulmonar con obstrucción crónica, irritación cutánea, ocular o de la mucosa, dermatitis, y para trastornos no específicos tales como aumento de la fiebre, retinopatía, espasmos musculares, emesis, discinesias o depresión. En forma más específica subtipos múltiples de dolor tales como dolor agudo, crónico, neuropático o dolor postoperatorio, así como en el dolor debido a neuralgia (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuralgia trigémina y en el dolor debido a neuropatía diabética, dolor dental así como dolor relacionado con el cáncer. Además los antagonistas del VR1 mantienen un beneficio potencial en el tratamiento de condiciones que incluyen dolor inflamatorio, por ejemplo, artritis y osteoartritis, diabetes, obesidad, urticaria, queratosis actínica, queratoacantoma, alopecia, enfermedad de Menière, tinnitus, hiperacusia y trastornos de la ansiedad.

El método también es particularmente útil para tratamiento del dolor, incontinencia urinaria, colitis ulcerativa, asma e inflamación.

Como se señaló con anterioridad, los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables tienen actividad

L
3

antagonista contra el receptor vaniloide (*VRI*) y son útiles para el tratamiento o profilaxis de determinadas enfermedades o trastornos mediados o asociados con la actividad del receptor vaniloide, que incluyen trastornos tales como dolor, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor artrítico reumatoide, dolor osteoartrítico, lumbago, dolor visceral, dolor relacionado con el cáncer, algesia, neuralgia, migraña, neuropatías, neuropatía diabética, ciática, neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia postherpética, fibromialgia, lesión nerviosa, isquemia, neurodegeneración, accidente cerebrovascular, dolor posterior a un accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias, asma, tos, trastorno de la ventilación pulmonar con obstrucción crónica (EPOC), trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico, síndrome de intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, quemaduras, psoriasis, emesis, úlcera duodenal estomacal y prurito.

Por tanto la invención también proporciona compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, para utilizar como un principio terapéutico activo, en particular en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados o asociados con la actividad del receptor vaniloide. En particular, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I') o sal farmacéuticamente aceptable de éste para utilizar en el tratamiento o profilaxis del dolor.

La invención además proporciona un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones mediadas o asociadas con la actividad del receptor vaniloide, en mamíferos que incluyen humanos, que comprende la administración al sujeto que sufre de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

La invención establece el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de éste o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados o asociados con la actividad del receptor vaniloide.

El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad analgésica y

36

antiinflamatoria, y la composición farmacéutica de la presente invención por tanto puede emplearse para aliviar o mitigar los dolores agudo, crónico o inflamatorio, suprimir la inflamación o tratar la incontinencia urinaria (que incluye incontinencia urinaria urgente).

Según otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un método para aliviar y/o tratar la migraña, artralgia, neuropatía diabética, neurodegeneración, trastorno cutáneo neurótico, accidente cerebrovascular, dolor cardíaco que surge debido a un miocardio isquémico, enfermedad de Huntington, déficit de memoria, función restringida cerebral, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incontinencia urinaria, vulvodinia, condiciones pruríticas tales como prurito urémico, síndrome de intestino irritable que incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico, enteritis, ileítis, úlcera duodenal estomacal, enfermedad intestinal inflamatoria que incluye enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias tales como pancreatitis, así como para trastornos respiratorios tales como rinitis alérgica y no alérgica, asma o enfermedad pulmonar con obstrucción crónica, irritación cutánea, ocular o de la mucosa, dermatitis, y para trastornos no específicos tales como aumento de la fiebre, retinopatía, espasmos musculares, emesis, discinesias o depresión. En forma más específica subtipos múltiples de dolor tales como dolor agudo, crónico, neuropático o dolor postoperatorio, así como en el dolor debido a neuralgia (por ejemplo, neuralgia postherpética, neuralgia trigémina y en el dolor debido a neuropatía diabética, dolor dental así como dolor relacionado con el cáncer. Además en el tratamiento de condiciones que incluyen dolor inflamatorio, por ejemplo, artritis y osteoartritis, diabetes, obesidad, urticaria, queratosis actínica, queratoacantoma, alopecia, enfermedad de Menière, tinnitus, hiperacusia y trastornos de la ansiedad.

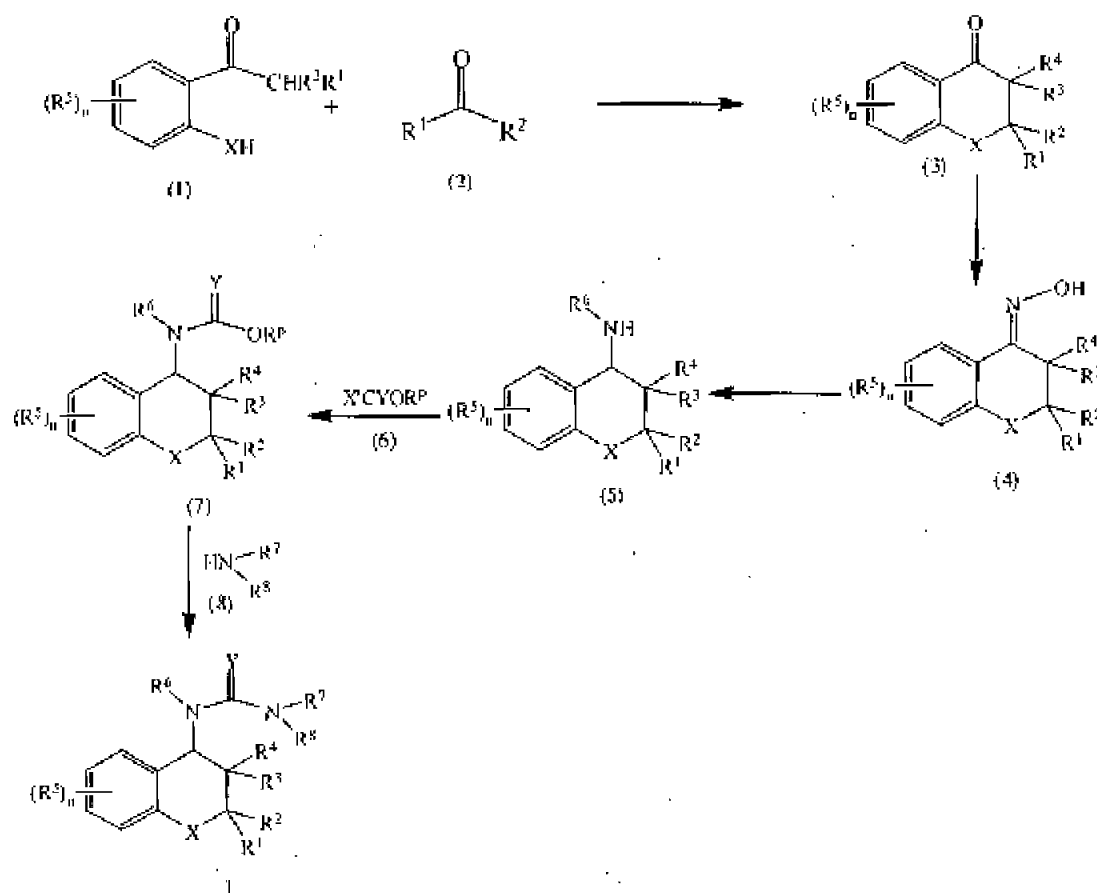
Los compuestos de la presente invención en formas farmacéuticas de dosificación pueden utilizarse en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, y también pueden utilizarse solos o en asociación apropiada, así como en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos.

Los compuestos de la presente invención (que incluyen las composiciones y procesos farmacéuticos utilizados aquí) pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas aquí.

Métodos de preparación

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por los esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 que se presentan a continuación.

Esquema I



Un compuesto de la fórmula I puede prepararse por el esquema anterior I. El compuesto de fórmula (1) reacciona con el compuesto (2) para formar el compuesto bicíclico de fórmula (3). El grupo oxo de fórmula (3) se convirtió a un grupo oxima, por ejemplo por la reacción con clorhidrato de hidroxilamina, formando un compuesto de fórmula (4). El grupo oxima del



compuesto de fórmula (4) se reduce a un grupo amina, formando el compuesto de fórmula (5). El compuesto de fórmula (5) es acilado, tal como un formato de la fórmula (6) $X'CYOR^P$ donde X' como un grupo saliente (tal como un halógeno) y R^P es hidrógeno, alquilo o arilo (por ejemplo, fenilo) (tal como fenilcloroformato), para formar el compuesto de fórmula (7). El compuesto de fórmula (7) reacciona con una amina de fórmula (8) para formar el compuesto de fórmula I.

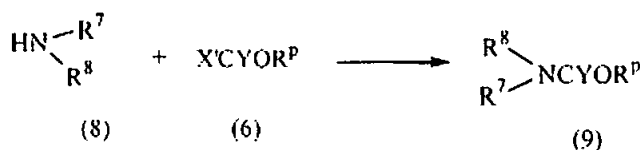
El compuesto de fórmula (1) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (2) en una o más bases orgánicas adecuadas que incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, morfolina, piridina o mezclas de estos. El compuesto de fórmula (1) también puede reaccionar en uno o más solventes que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos. El compuesto de fórmula (3) puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en uno o más solventes que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos. El compuesto de fórmula (4) puede reducirse para formar una amina de fórmula (5) en presencia de agentes reductores que incluyen, pero no se limitan a, agentes reductores catalíticos (por ejemplo, níquel-aluminio/hidrógeno, paladio en carbón/hidrógeno, platino en carbón/hidrógeno, níquel Raney/hidrógeno o mezclas de estos) y reactivos de boro (por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, BH_3 , THF, BH_3 -dimetilsulfuro y mezclas de estos).

El compuesto de fórmula (5) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (6) [en donde R^P puede ser alquilo o arilo] en uno o más solventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos.

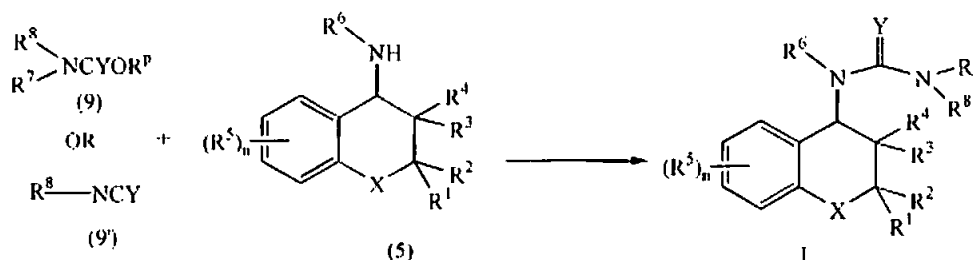
El compuesto de fórmula (6) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (8) en presencia de una base que incluye, pero no se limita a, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, hidróxido de amonio, piridina, alquilaminas y mezclas de estos, en uno o más solventes adecuados, que no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y mezclas de estos), y mezclas de estos.

Esquema (II)

Paso 1



Paso 2

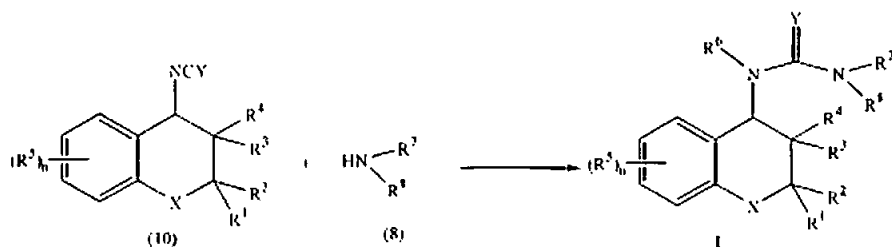


El compuesto de fórmula I puede prepararse utilizando el esquema anterior II. El compuesto de fórmula (8) reacciona con el compuesto de fórmula (6), donde X' es un grupo saliente y R^p es tal como el definido en el esquema I, (tal como fenilcloroformato) para formar el compuesto de fórmula (9). El compuesto de fórmula (9) reacciona con el compuesto de fórmula (5) para producir el compuesto de fórmula I. Alternativamente, un compuesto de fórmula (9') puede reaccionar con un compuesto de fórmula (5) para producir el compuesto de fórmula I.

El compuesto de fórmula (8) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (6) (en donde X' puede ser un grupo saliente, por ejemplo, halógeno; R^p puede ser, por ejemplo, hidrógeno o alquilo) en una o más bases orgánicas adecuadas que incluyen, pero no se limitan a,

pirrolidina, morfolina, piridina o mezclas de estos. El compuesto de fórmula (8) también puede reaccionar en uno o más solventes que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos. El compuesto de fórmula (9) o fórmula (9') puede reaccionar con un compuesto de fórmula (5) en uno o más solventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos en presencia de uno o más bases orgánicas adecuadas, que incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, piridina, pirrolidina, morfolina o mezclas de éstas.

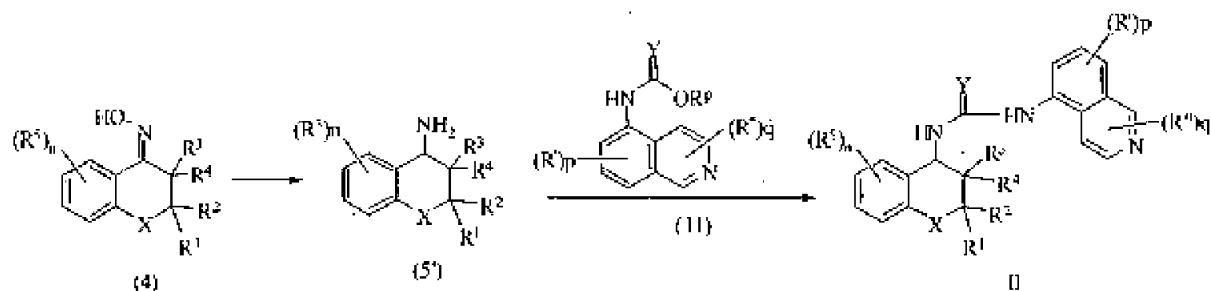
Esquema III



El compuesto de fórmula I puede prepararse utilizando el esquema anterior III. En este esquema, el compuesto de fórmula (10) reacciona con una amina de fórmula (8) para formar el compuesto de fórmula I.

Esta reacción puede desarrollarse en uno o más solventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos.

Esquema IV

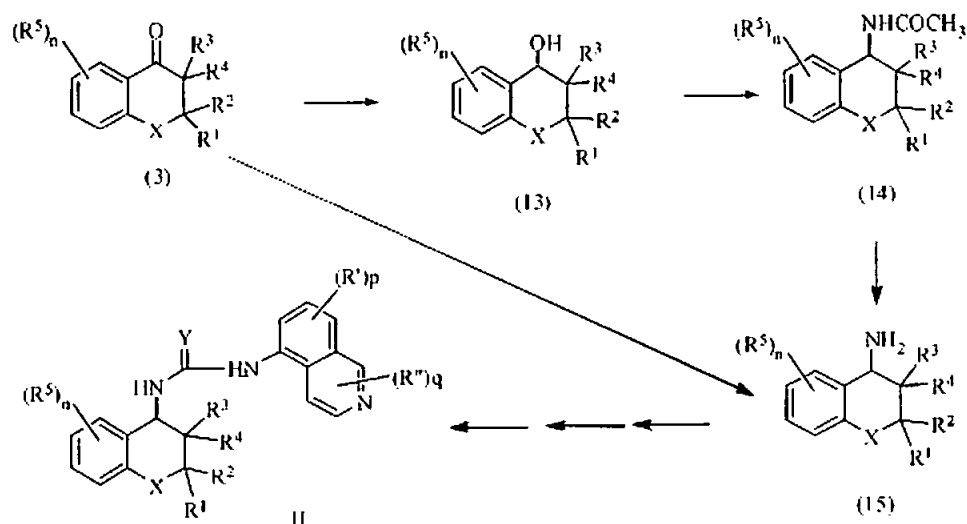


El compuesto de fórmula II, donde R^1 , R^2 , p y q son tales como los definidos para la fórmula IIb anterior, puede prepararse por el esquema anterior. IV. El compuesto de fórmula (4) se reduce para formar un compuesto de fórmula (5'). El compuesto de fórmula (4) puede prepararse por el procedimiento descrito en el esquema I. El compuesto de fórmula (5') después reacciona con un compuesto de fórmula (11), donde R^p es tal como el definido en el esquema I, para formar un compuesto de fórmula II.

El compuesto de fórmula (4) puede reducirse para formar una amina de fórmula (5') en presencia de uno o más agentes reductores que incluyen, pero no se limitan a, agentes reductores catalíticos (por ejemplo, níquel-aluminio/hidrógeno, paladio en carbón/hidrógeno, platino en carbón/hidrógeno, níquel Raney/hidrógeno o mezclas de estos) y reactivos de boro (por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, BH_3 , THF, BH_3 -dimetilsulfuro y mezclas de estos).

El compuesto de fórmula (5') puede reaccionar con el compuesto de fórmula (11) [en donde R^p puede ser alquilo o arilo] en uno o más solventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos para formar un compuesto de fórmula II.

Esquema V



El compuesto de fórmula II, donde R' , R'' , p y q son tales como los definidos para la fórmula IIb anterior, puede prepararse por el esquema anterior. V. El grupo oxo en el compuesto de fórmula (3) se reduce para formar un compuesto de fórmula (13), que es convertido a un compuesto de fórmula (14) (por ejemplo, con acetamida). El compuesto de fórmula (14) se hidroliza para formar un compuesto de fórmula (15). El compuesto de fórmula (15) después reacciona con un compuesto de fórmula (11) (mostrado en el esquema IV) para formar un compuesto de fórmula II.

El compuesto de fórmula (3) puede reducirse para formar un compuesto de fórmula (13) en presencia de uno o más agentes reductores que incluyen, pero no se limitan a, agentes reductores catalíticos (por ejemplo, níquel-aluminio/hidrógeno, paladio en carbón/hidrógeno, platino en carbón/hidrógeno, níquel Raney/hidrógeno o mezclas de estos) y reactivos de boro (por ejemplo, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, BH_3 -tetrahidrofurano, BH_3 -dimetilsulfuro y mezclas de estos). La reducción puede realizarse, por ejemplo, en uno o más solventes polares apróticos, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano o mezclas de estos.

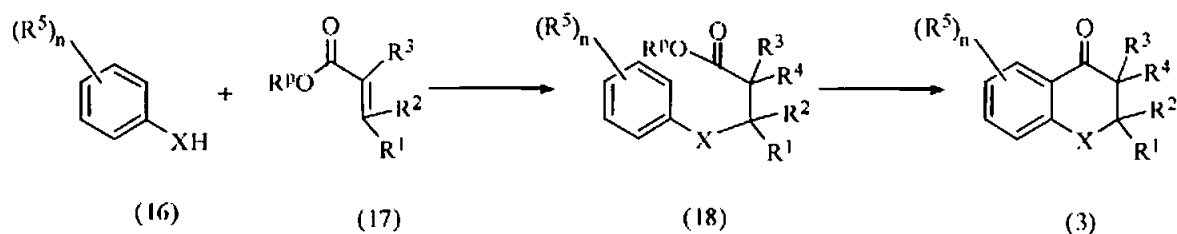
El compuesto de fórmula (13) puede reaccionar con acetamida para formar un compuesto de fórmula (14), por ejemplo, en presencia de acetonitrilo y ácido sulfúrico. El compuesto de

fórmula (14) puede hidrolizarse en presencia de una base (que incluye, pero no se limita a, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, hidróxido de amonio, piridina, alquilaminas y mezclas de estos) o un ácido (que incluye, pero no se limita a, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y mezclas de estos).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (3) puede ser convertido directamente al compuesto de fórmula (15), por ejemplo, sometiendo el compuesto de fórmula (3) a aminación reductora. La aminación reductora puede realizarse en presencia de uno o más agentes reductores que incluyen, pero no se limitan a, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, boranos y mezclas de estos. La aminación reductora puede realizarse en presencia de amoníaco, acetato de amonio, cloruro de amonio, amoníaco líquido y cualquier mezcla de estos.

El compuesto de fórmula (15) puede reaccionar con el compuesto de fórmula (11) [en donde R^p puede ser alquilo o arilo] en uno o más solventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahydrofurano, dibromometano y mezclas de estos), y mezclas de estos para formar un compuesto de fórmula II.

Esquema VI



El compuesto de fórmula (3) puede prepararse utilizando el esquema anterior VI. En este esquema para la preparación del compuesto de fórmula (3) puede utilizarse en combinación con el esquema V, o en lugar del método de preparación del compuesto de fórmula (3) presentado en el esquema I.

El compuesto de fórmula (16) reacciona con un compuesto de fórmula (17) (que puede

X

ser un ácido o éster acrílico), donde R^p es tal como el definido en el esquema I anterior, para formar el compuesto de fórmula (18). El compuesto de fórmula (18) se transforma en un anillo cíclico para formar un compuesto de fórmula (19).

El compuesto de fórmula (16) puede reaccionar con el compuesto de fórmula (17) en presencia de una base que incluye, pero no se limita a, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, hidróxido de amonio, piridina, alquilaminas y mezclas de estos. La reacción puede desarrollarse en uno o más solventes que incluyen, pero no se limitan a, solventes polares próticos (por ejemplo, metanol, etanol, isopropilalcohol y mezclas de estos), solventes polares apróticos (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dibromometano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y mezclas de estos), y mezclas de estos.

Pueden elaborarse sales de adición ácida de los compuestos descritos aquí por medio de los procedimientos conocidos en la técnica.

EJEMPLOS

Compuesto intermedio 1: ácido ciclobutilideno acético

Paso 1: Acetato de metilciclobutilideno

A una solución de iluro de metoxycarboniltrifenilfosfonio (18 mmol, 6,1 g) en benceno (45 ml) se le añadió ciclobutanona (36 mmol) y se llevó a refluxo durante 2 días. Se enfrió la reacción y al añadir pentano (20-40 ml) el producto precipitó como un sólido blanco después de refrigeración.

Paso 2: Ácido ciclobutilideno acético

Se hidrolizó el acetato de metilciclobutilideno en metanol: NaOH 2N (1:1). Después de neutralización con HCl 6N y extracción con acetato de etilo se obtuvo el ácido deseado como un sólido blanco.

Compuesto intermedio 2: 1-metil-1H-indazol-4ilcarbamato de fenilo

Paso 1: 4-nitro-1H-indazol

Se agitó una solución de 2-metil-3-nitroanilina (1 mmol) en ácido acético a temperatura ambiente y se añadió nitrito de sodio (1,1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se neutralizó con amoníaco. El producto precipitó, se filtró y lavó con agua. Luego se purificó por cromatografía de columna para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,57-7,68 (1H, t, J = 8,1Hz); 8,06-8,12 (1H, d, J = 8,4Hz); 8,13-8,22 (1H, d, J = 7,8Hz); 8,51-8,57 (1H, s); 13,80-14,04 (1H, s)

Paso 2: 1-metil-4-nitro-1H-indazol y 2-metil-4-nitro-1H-indazol

Se enfrió una solución de 4-nitro-1H-indazol (1 mmol) en DMF hasta 0 °C y se añadió carbonato de potasio (1,2 mmol) a la mezcla de reacción. Se añadieron gotas de yoduro de metilo a la mezcla de reacción a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró, diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de salmuera y agua. La capa de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo vacío. El producto crudo se purificó en una columna para obtener ambos isómeros.

RMN ^1H (DMSO- d_6) para el isómero de 1-metil: δ 4,16- 4,23 (3H, s); 7,61-7,72 (1H, t, J = 8,1Hz); 8,14-8,21 (1H, d, J = 7,2Hz); 8,22-8,31 (1H, d, J = 8,4Hz); 8,46-8,55 (1H, s)

RMN ^1H (DMSO- d_6) para el isómero de 2-metil: δ 4,29 (3H, s); 7,47-7,52 (1H, t, J = 8,1Hz); 8,17-8,18 (1H, d, J = 7,2Hz); 8,20-8,11 (1H, d, J = 8,4Hz); 8,87 (1H, s)

Paso 3: 1-metil-1H-indazol-4-amina

Una solución de 1-metilo-4-nitro-1H-indazol en etanol se hidrogenó en presencia de Pd 10 %/C a 60 psi durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo vacío y se purificó el residuo mediante una columna.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 3,90 (3H, s); 5,76 (2H, s); 6,13 (1H, d, J = 7,5 Hz); 6,63 (1H, d, J = 8,4Hz); 7,02 (1H, t, J = 7,6Hz); 8,03 (1H, s).

Paso 4: 1-metil-1H-indazol-4ilcarbamato de fenilo

44

Una solución de clorofornato de fenilo (1,1 mmol) en cloroformo se enfrió a 0 °C, se añadieron gotas de 1-metil-1H-indazol-4-amina en THF seco a la mezcla de reacción a 0° C. Se añadió piridina (1 mmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para retirar el exceso de solvente. El residuo se pasó por una columna de purificación para obtener el carbamato puro.

RMN ¹H (DMSO- d₆): δ 4,02 (3H, s); 6,75 (1H, d), 7,14 (1H, t), 7,25-7,55 (6H, m); 8,39 (1H, s); 10,48 (1H, s).

Compuesto intermedio 3: Clorhidrato de (±) 4-amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano

Paso I: 3,4-Dihidroespiro-[2H]-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano-4-ona:

Se llevó a reflujo una solución de 2'-hidroxí acetofenona (10 mmol), ciclobutanona (10 mmol) y pirrolidina (20 mmol) durante 15 horas en metanol. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado seguido por HCl 6N. Se separó la capa de HCl y se basificó hasta pH 9, El producto se extrajo con acetato de etilo. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo vacío para obtener el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

Paso II: 3,4-Dihidro-4-(hidroxíimino)-espiro-[2H]-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano: Una solución de 3,4-Dihidroespiro-[2H]-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano-4-ona: (10 mmol) e hidroxilamina. Se llevó a reflujo una mezcla de HCl (15 mmol) en etanol (20 ml) durante 5 horas en presencia de hidróxido de sodio (50 mmol en 5 ml agua). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con NH₄Cl saturado. El 3,4-Dihidro-4-(hidroxíimino)-espiro-[2H]-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano se separó en la forma de un precipitado. Luego se filtró y se lavó con agua.

Paso III: Ácido 4-amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano-trifluoroacético



A una solución de 3,4-dihidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano (0.5 g) en etanol (10 ml) y NaOH acuoso (2 N, 10 ml), se le añadió aleación Ni-Al (0,75 g). Luego la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. Se evaporó el etanol y se disolvió el residuo en THF y se trató con anhídrido BOC (1,5 eq.). Luego el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío para obtener un residuo. Se disolvió el residuo en diclorometano y se trató con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente y ácido trifluoroacético se evaporó bajo vacío para obtener el ácido 4-amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano-trifluoroacético deseado en rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,67 – 1,2,36 (8H, m); 4,57 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,98 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,73 (3H, b).

Compuesto intermedio 4: 8-cloroisquinolin-5-amina

Paso 1: 8-Cloroisquinolina

A una solución de 8-aminoisquinolina (*J. Med. Chem.* 2005,48,744-52) (1 mmol) en ácido clorhídrico concentrado se le añadió una solución de nitrito de sodio (1,2 mmol) en agua. Se llevó a cabo una diazotización a 0 °C. Se añadió una solución de sal de diazonio a una solución de cloruro cuproso en ácido clorhídrico concentrado a 0 °C. Se calentó hasta temperatura ambiente la solución fría y se agitó a esta temperatura durante 3 horas. Después de 3 horas, se calentó la solución a 60 °C durante 30 minutos. Se basificó la mezcla de reacción y se extrajo con éter dietílico. El éter se lavó con ácido sulfúrico concentrado frío y salmuera. El éter se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo vacío. El residuo crudo se pasó por una columna de purificación para obtener un líquido amarillo pálido.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,73 – 7,85 (2H, m); 7,93 – 7,95 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 7,98 – 8,01 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,64 – 8,66 (1H, d, $J = 5,4$ Hz); 9,55 (1H, s).

St

Paso 2: 8-cloro-5-nitroisoquinolina

A una solución de 8-cloroisoquinolina (1 mmol) en ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura ambiente durante 5 horas. Se basificó la mezcla de reacción. El sólido precipitado se pasó por una columna de purificación para obtener un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,76 – 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,48 – 8,51 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,53 – 8,55 (1H, d, $J = 6$ Hz); 8,86 – 8,88 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 9,84 (1H, s)

Paso 3: 8-cloroisoquinolin-5-amina

A una solución de 8-cloro-5-nitroisoquinolina (1 mmol) en ácido acético se le añadió polvo de zinc (10 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró bajo vacío el filtrado para obtener el compuesto descado.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 6,22 (2H, bs); 6,81 – 6,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,45 – 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,01 – 8,03 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,49 – 8,51 (1H, d, $J = 6$ Hz); 9,36 (1H, s)

Compuesto intermedio 5: 1-metiloisoquinolin-5-amina*Paso 1: 1-metil-5-nitroisoquinolina*

A una solución de 1-metil-isoquinolina (Aldrich) en ácido sulfúrico concentrado a 0 °C se le añadió nitrato de potasio (1,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se basificó la mezcla de reacción. El sólido precipitado se pasó por una columna de purificación.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,98 (3H, s); 7,84 – 7,89 (1H, t, $J = 7,9$ Hz); 8,08 – 8,10 (1H, d, $J = 5,4$ Hz); 8,57 – 8,60 (2H, m); 8,66 – 8,69 (1H, d, $J = 8,4$ Hz)

Paso 2: 1-metiloisoquinolin-5-amina

Una solución de 1-metil-5-nitroisoquinolina en etanol se hidrogenó en presencia de 10 % de

paladio en carbón a 60 psi durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través del lecho de Celite. Filtrado se concentró bajo vacío para obtener el compuesto deseado como sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,78 (3H, s); 5,91 (2H, bs); 6,85 (1H, m); 7,30 (2H, m); 7,79 (1H, d); 8,18 – 8,19 (1H, d, $J = 3,9$ Hz)

Compuesto intermedio 6: Tieno-[2,3-c]piridin-3-amina

Se preparó tieno-[2,3-c]piridin-3-amina como se describe en la WO 2006/063178

Ejemplo 1: (±)-1-{3,4-Dihidro-1'-(metilo)espiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-espiro-1'-metil-2H-1-benzopirano-2,4'-piperidin-4-ona: Una solución de 2'-hidroxi-acetofenona (10 mmol), *N*-metilpiperidona (10 mmol) y pirrolidina (20 mmol) en metanol se llevó a reflujo durante 15 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 saturado y luego con HCl 6N. Se separó la capa de HCl y se basificó hasta *pH* 9. El producto se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el producto deseado en rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,76 (2H, m, CH_2); 2,04 (2H, m, CH_2); 2,33 (3H, s, CH_3); 2,43 (2H, t, $J = 11,1$); 2,60 (2H, m, CH_2); 2,72 (2H, s, CH_2); 7,22 (2H, m, 2 x ArH); 7,50 (1H, m, ArH); 7,86 (1H, dd, $J = 2,1$ y 8,4 Hz).

Paso II. 3,4-Dihidro-4-(hidroxilimino)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopirano-2,4'-piperidina: Se llevó a reflujo una solución de 3,4-dihidro-espiro-1'-benzopiran-2,4'-piperidin-4-ona (10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (15 mmol) en etanol (20 ml) durante 5h horas en presencia de hidróxido de sodio (50 mmol en 5 ml agua). Luego la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se trató con NH_4Cl saturado. La 3,4-dihidro-4-(hidroxilimino)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-piperidina separada en la forma de un precipitado. Luego se filtró y se lavó con agua.



RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,57-1,77 (4H, m, 2 x CH_2); 2,19 (3H, s, CH_3); 2,28 (2H, t, $J = 9,9$); 2,46 (2H, m, CH_2); 2,76 (2H, s, CH_2); 6,91 (2H, m, 2 x ArH); 7,26 (1H, m, ArH); 7,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 11,29 (1H, s, OH).

Paso III: ($\pm$) Ditrifluoroacetato (2TFA) de 4-amino-3,4-dihidro-4-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina: A una solución de 3,4-dihidro-4-(hidroxiimino)-1'-metil-espiro-[2H]-1-benzopiran-2,4'-piperidina (0,5 g) en etanol (10 ml) y NaOH acuoso (2 N, 10 ml) se le añadió alación de Ni-Al (0,75 g). Luego la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. Se evaporó el etanol y se tomó el residuo en THF y se trató con anhídrido Boc (1,5 eq.). Luego el compuesto deseado se extrajo en acetato de etilo. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío para obtener un residuo. Se disolvió el residuo en diclorometano y se trató con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente y ácido trifluoroacético se evaporó bajo vacío para obtener el ditrifluoroacetato de 4-amino-3,4-dihidro-4-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina descado en rendimiento cuantitativo.

RMN ^1H (MeOH- d_4): δ 1,81-2,15 (5H, m, 2 x CH_2 y CH); 2,30 (1H, dd, $J = 13,2$ y 6,6 Hz, CH); 2,84 (3H, s, CH_3); 3,07 (1H, m, CH); 3,25 (1H, m, CH); 3,41 (2H, m, CH_2); 4,61 (1H, dd, $J = 6,9$ y 11,1 Hz, CH); 6,96 (2H, m, 2 x ArH); 7,24 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, ArH); 7,37 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Paso IV: ($\pm$) 1-{3,4-Dihidro-1'-(metilo)espiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)urea: Una solución de N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenilo (1 mmol) y ditrifluoroacetato de 4-amino-3,4-dihidro-4-espiro-1'-metil-2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina (1 mmol) en DMSO se agitó en presencia de una base tal como trietilamina (2 mmol). Se añadieron unas pocas gotas de agua en la mezcla de reacción. Así precipitó la urea deseada, ésta se filtró y lavó con agua.

RMN ^1H (MeOH- d_4): δ 1,62-1,87 (5H, m, 2 x CH_2 y CH); 2,12-2,34 (5H, m, 2 x CH y CH_3);

2,56 (3H, m, CH y CH₂); 5,08 (1H, dd, J = 6,6 y 10,8 Hz, CH); 6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz, ArH); 6,84 (1H, t, J = 7,8 Hz, ArH); 7,08 (1H, t, J = 7,5 Hz, ArH); 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz, ArH); 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz, ArH); 7,78 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH); 7,84 (1H, d, J = 6,3 Hz, ArH); 8,09 (1H, d, J = 7,5 Hz, ArH); 8,36 (1H, d, J = 6,0 Hz, ArH); 9,13 (1H, s, ArH), Punto de fusión: 130 °C; IR (KBr): 3341, 1698, 1551, 1234, 757.

Los compuestos de los ejemplos 2 se elaboraron según el método descrito en el ejemplo 3 utilizando sustratos apropiadamente sustituido en R¹-R².

Ejemplo 2: (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-pirano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H]-1-benzopirano-2,4'-[4H]pirano-4-ona:

Paso II: 2',3,3',4,5',6'-Hexahidro-4-(hidroxiimino)-espiro-[2H]-1-benzopirano-2,4'-[4H]pirano:

Paso III: (±)4-Amino-2',3,3',4,5',6'-hexahidroespiro-[2H]-1-benzopirano-2,4'-[4H]-pirano.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,68 – 1,90 (7H, m); 2,17 (1H, dd, J = 6,3 y 13,2 Hz); 3,76 – 3,88 (3H, m); 3,98 – 4,14 (2 H,m); 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,99 (1H, t, J = 6,0 Hz); 7,21 (1H, t, J = 6,9 Hz); 7,48 (1H, d, 7,8 Hz).

Paso IV: (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-pirano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,72 – 1,85 (5H, m); 2,28 (1H, dd, J = 6,6 y 13,5 Hz); 3,61 – 3,79 (4H, m); 5,05 (1H, m); 6,87 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,94 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,19 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,63 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,93 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,36 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,55 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,73 (1H, s); 9,29 (1H, s); Punto de fusión: 220°C; IR (KBr): 3323, 1635, 1560, 1483, 1236, 753.

Ejemplo 3: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urca

Paso I: 3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano-4-ona]: Una solución de 2'-hidroxi-acetofenona (10 mmol), ciclobutanona (10-20 mmol) y pirrolidina (20 mmol) en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se retiró el solvente bajo vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con HCl 6N. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo vacío para obtener el producto crudo que se purificó pasándolo por una columna cromatográfica para conseguir el producto deseado como un aceite amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66 – 1,79 (1H, m); 1,86 – 1,99 (1H, m); 2,13 – 2,21 (2H, m); 2,28 – 2,39 (2H, m); 2,90 (2H, s); 6,96 – 7,02 (2H, m); 7,48 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,85 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-(hidroximetilo)-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]: se sintetizó utilizando el proceso descrito en el paso-II del ejemplo 1

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,70 – 1,79 (1H, m); 1,82 – 1,97 (1H, m); 2,07 – 2,15 (2H, m); 2,22 – 2,37 (2H, m); 3,07 (2H, s); 6,89 – 6,95 (2H, m); 7,25 – 7,30 (2H, m); 7,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Paso III: Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]: se sintetizó utilizando el proceso descrito en el paso-III del ejemplo 1

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,67–2,36 (8H, m); 4,57 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,98 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,73 (3H, b).

La amina se resolvió utilizando ácido R y S-mandélico en acetonitrilo para dar (-) 4-amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano y (+) 4-amino-3,4-dihidro-espiro-2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano, respectivamente.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) para la (-) amina: δ 1,56–1,82 (3H, m); 1,93–2,14 (3H, m); 2,24–2,36 (2H, m); 3,83–3,89 (1H, m); 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,84 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,06 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz). Este compuesto tiene configuración R [Ref, *Tetrahedron* 55 (1999) 7555-7562]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) para la (+) amina: δ 1,58–1,82 (3H, m); 1,97–2,16 (3H, m); 2,24–2,36 (2H,



m); 3,89-3,94 (1H, m); 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,85 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,07 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,50 (1H, d, $J = 7,5$ Hz). Este compuesto tiene configuración S [Ref, *Tetrahedron* 55 (1999) 7555-7562]

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea: se sintetizó utilizando el proceso descrito en el paso-IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,73 – 1,97 (3H, m); 2,15 – 2,32 (4H, m); 2,42 (1H, m); 5,02 (1H, m); 6,82 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,93 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,18 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,31 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,62 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,74 (1H, s); 9,29 (1H, s); Punto de fusión: 246°C; IR (KBr): 3326,3277,1627,1563,1239,753.

Clorhidrato de ($\pm$) 4-amino-3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] se resolvió como se describió en el paso III del ejemplo 3, y se reaccionó con el carbamato apropiado para formar los compuestos descritos en el ejemplo 4 y ejemplo 5

Ejemplo 4: (+)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6) para la sal de clorhidrato: δ 1,72 – 1,98 (3H, m); 2,08 – 2,50 (5H, m); 5,03 (1H, m); 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,91 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,14 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,29 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,59 (1H, bm); 7,93 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,72 (3H, bm), 9,60 (1H, s); 9,80 (1H, s)

RMN ^1H (DMSO- d_6) para la sal de sulfato: δ 1,72 – 2,00 (3H, m); 2,08 – 2,50 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,93 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,10-7,18 (2H, m); 7,30 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 7,96 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 8,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,44 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,73 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 9,10 (1H, s); 9,83 (1H, s)

IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

$[\alpha]^{25} = +54$ a $+57^\circ$ (c = 1, metanol)

Ejemplo 5: (-)-1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6) para la sal de clorhidrato: δ 1,72 – 1,98 (3H, m); 2,08 – 2,50 (5H, m); 5,03 (1H, m); 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,91 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,14 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,29 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,59 (1H, bm); 7,93 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,72 (3H, bm), 9,60 (1H, s); 9,80 (1H, s)

RMN ^1H (DMSO- d_6) para la sal de sulfato: δ 1,72 – 2,00 (3H, m); 2,08 – 2,50 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,93 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,10-7,18 (2H, m); 7,30 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 7,96 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 8,15 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,44 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,73 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 9,10 (1H, s); 9,83 (1H, s)

IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

$[\alpha]^{25} = +54$ a + 57° (c = 1, metanol)

Se elaboraron los compuestos 6 a 30 según el método descrito en el ejemplo 3, utilizando un carbamato apropiadamente sustituido.

Ejemplo 6: (±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,71 – 1,98 (3H, m); 2,10 – 2,45 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,82 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,92 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,17 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,31 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,77 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,02 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,72 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,85 (1H, s); 9,53 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 2987, 2942, 1633, 1570, 1483, 1373, 1311, 1269, 1243, 830, 752; EM ($M^+ + 1$): 394,1

Ejemplo 7: (±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,96 (3H, m); 2,12 – 2,45 (5H, m); 2,64 (3H, s); 5,01 (1H, m); 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,92 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,18 (1H, t, $J = 8,4$

65

Hz); 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,53 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,64 (1H, s); 9,18 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3309,1627,1565,1238; EM ($\text{M}^+ + 1$): 374,1

Ejemplo 8: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,72 – 1,96 (3H, m); 2,15 – 2,43 (5H, m); 2,89 (3H, s); 5,02 (1H, m); 6,81 (1H, d, J = 7,5 Hz); 6,92 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,18 (1H, t, J = 5,7 Hz); 7,30 (1H, d, J = 7,2 Hz); 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,79 (1H, d, J = 6,3 Hz); 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz); 8,39 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,69 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 1631, 1560, 1233; EM ($\text{M}^+ + 1$): 374,2

Ejemplo 9: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se sintetizó por oxidación de ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (ejemplo 3) utilizando ácido metacloroperbenzoico (3,0 eq.) en cloroformo o diclorometano a temperatura ambiente.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,73 – 1,97 (3H, m); 2,15 – 2,42 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,78 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,93 (1H, t, J = 6,9 Hz); 7,18 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,39 – 7,63 (3H, m); 7,78 (1H, m); 8,00 – 8,21 (4H, m); 8,94 (1H, s),

Ejemplo 10: (+) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se sintetizó por oxidación de (-)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (ejemplo 4) utilizando ácido metacloroperbenzoico (3,0 eq.) en cloroformo o diclorometano a temperatura ambiente.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,73 – 1,97 (3H, m); 2,15 – 2,42 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,78 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,93 (1H, t, J = 6,9 Hz); 7,18 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,24 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,39 – 7,63 (3H, m); 7,78 (1H, m); 8,00 – 8,21 (4H, m); 8,94 (1H, s).

Ejemplo 11: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-cloro-1,3-

56

benzotiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70-1,98 (3H, m); 2,13 – 2,39 (5H, m); 5,01 (1H, m); 6,80 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 6,90 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,19 (2H, dd, $J = 7,5$ Hz); 7,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,04 (1H, s.); 10,73 (1H, s.); IR (KBr) (cm^{-1}): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233; EM ($M^+ + 1$): 399,20

Ejemplo 12: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,98 (3H, m); 2,06-2,34 (5H, m); 3,82-4,17 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,65-6,96 (3H, m); 7,10–7,34 (4H, m); 7,68-7,79 (1H, m); 7,97-8,07 (1H, s); 8,66-8,78 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; EM ($M^+ + 1$): 363,24

Ejemplo 13: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75-1,98 (3H, m); 2,06-2,34 (5H, m); 3,82-4,17 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,65-6,96 (3H, m); 7,10–7,34 (4H, m); 7,68-7,79 (1H, m); 7,97-8,07 (1H, s); 8,66-8,78 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; EM ($M^+ + 1$): 363,24

Ejemplo 14: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-2,03 (3H, m); 2,04-2,47 (5H, m); 3,79 (3H, s); 5,02 (1H, m); 6,76-6,86 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 6,87 – 7,05 (2H, t, $J = 10,3$ Hz); 7,06-7,38 (3H, m); 7,44-7,65 (2H, m); 10,32-10,73 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3354, 1677, 1577, 1470, 1239
MS ($M^+ + 1$): 396,18

Ejemplo 15: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,98 (3H, m); 2,05-2,47 (5H, m); 4,09– 4,25 (3H, s); 4,93– 5,07 (1H, m); 6,61-6,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,77– 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,86 – 6,98 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,08 – 7,23 (2H, m); 7,24–7,36 (2H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,48 – 7,56 (2H, d, $J = 6,6$ Hz); 8,18 –



8,26 (1H, s); 8,52–8,64 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3317, 1628, 1566, 1239; EM ($M^+ + 1$): 363,39

Ejemplo 16: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-*tert*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,23–1,44 (9H, s); 1,65–1,98 (3H, m); 2,03–2,47 (5H, m); 4,90–5,05 (1H, m); 6,74–6,83 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,84–6,93 (1H, t, $J = 7,3$ Hz); 6,94–7,04 (1H, m); 7,11–7,23 (1H, m); 10,59–10,98 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3385, 1697, 1521, 1453, 1238; EM ($M^+ + 1$): 373,14

Ejemplo 17: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-[5-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,64–2,02 (3H, m); 2,04–2,35 (5H, m); 4,94–5,09 (1H, m); 6,75–6,84 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 6,86–7,01 (2H, m); 7,12–7,28 (2H, m); 7,53–7,68 (3H, d, $J = 9,9$ Hz); 7,74–7,89 (2H, m); 10,52–10,68 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3339, 1641, 1555, 1233; EM ($M^+ + 1$): 468,16

Ejemplo 18: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68–2,03 (3H, m); 2,04–2,32 (4H, m); 2,34–2,44 (4H, m); 4,92–5,09 (1H, m); 6,72–6,86 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,88–6,97 (1H, m); 7,08–7,30 (4H, m); 7,43–7,58 (1H, m); 7,61–7,76 (1H, s); 10,48–10,63 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3331, 1673, 1527, 1237; EM ($M^+ + 1$): 380,12

Ejemplo 19: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-acetil-1H-indazol-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66–2,04 (3H, m); 2,06–2,43 (5H, m); 2,66–2,78 (3H, s); 4,93–5,09 (1H, m); 6,75–6,86 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,88–6,98 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,13–7,22 (1H, m); 7,25–7,34 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 7,45–7,60 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,82–7,97 (2H, t, $J = 9,1$ Hz); 8,39–8,47 (1H, s); 8,95–9,07 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3328, 1734, 1633, 1562, 1239; EM ($M^+ + 1$): 391,16

Ejemplo 20: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(tieno[2,3-c]



piridin-3-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,50–2,02 (3H, m); 2,03–2,39 (5H, m); 4,86–5,09 (1H, m); 6,60–7,05 (3H, m); 7,08–7,45 (2H, m); 7,65–7,89 (1H, s); 7,90–8,15 (1H, s); 8,44–8,68 (1H, s); 8,90–9,39 (2H, d); IR (KBr) (cm^{-1}): 3335, 1686, 1543, 1233; EM ($\text{M}^+ + 1$): 366,35

Ejemplo 21: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-([5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,60–2,05 (3H, m); 2,07–2,38 (5H, m); 4,92–5,13 (1H, m); 6,71–6,86 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 6,87–6,98 (1H, t, $J = 8,4$ Hz); 7,02–7,27 (3H, m); 7,64–7,78 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,79–7,96 (2H, d, $J = 7,8$ Hz); 10,94–11,12 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3390, 1701, 1448, 1240; EM ($\text{M}^+ + 1$): 471,27

Ejemplo 22: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4,6-dimetilopirimidin-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62–2,03 (3H, m); 2,05–2,37 (11H, m); 4,98–5,15 (1H, m); 6,66–6,97 (3H, m); 7,05–7,36 (2H, m); 9,55 – 9,86 (2H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3223, 1681, 1533, 1235; MS ($\text{M}^+ + 1$): 339,20

Ejemplo 23: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63–1,91 (3H, m); 1,92–2,39 (5H, m); 5,03–5,21 (1H, m); 6,73–6,87 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,88–6,97 (1H, m); 7,09–7,33 (3H, m); 7,46–7,68 (2H, m); 8,52 – 8,67 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 11,28 – 11,52 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3235, 1686, 1557, 1250; EM ($\text{M}^+ + 1$): 384,25

Ejemplo 24: ($\pm$)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62–2,03 (3H, m); 2,05–2,34 (5H, m); 4,92–5,18 (1H, m); 6,64–7,01 (2H, m); 7,03–7,37 (3H, m); 8,06 – 8,52 (4H, m); 11,08–11,37 (1H, bs)
IR (KBr) (cm^{-1}): 3389, 1701, 1586, 1231; EM ($\text{M}^+ + 1$): 436,12



Ejemplo 25: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-furilmetilo)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,60–1,91 (3H, m); 1,95–2,37 (5H, m); 4,13–4,38 (2H, s); 4,81–4,99 (1H, m); 6,18–6,27 (1H, s); 6,28–,49 (3H, m); 6,69–6,78 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 6,70–6,94 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,16–7,23 (2H, m); 7,54–7,65 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3339, 1621, 1483, 1241; EM ($M^+ + 1$): 313,24

Ejemplo 26: (±) 1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(quinolin-5-il) urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70–1,97 (3H, m); 2,12–2,57 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,90 – 6,99 (2H, m); 7,18 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,31 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,58 (1H, dd, $J = 3,9$ y $8,4$ Hz); 7,71 (2H, m); 8,14 (1H, m); 8,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 8,75 (1H, s); 8,91 (1H, m). IR (KBr) (cm^{-1}): 3327, 1629, 1560, 1234, MS ($M^+ + 1$): 360,24.

Ejemplo 27: (±)1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-8-il) urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70–1,98 (3H, m); 2,12 – 2,57 (5H, m); 5,03 (1H, m); 6,82 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,93 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,04 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,18 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,60 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,72 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,80 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,23 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,51 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 9,00 (1H, s); 9,52 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233, MS ($M^+ + 1$): 360,20.

Ejemplo 28: N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70–1,97 (3H, m); 2,10–2,57 (5H, m); 5,00 (1H, m); 6,80 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,90 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,17 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,26 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,50–7,60 (2H, m); 8,07 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 9,35 (1H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3377, 3312, 3288, 1665, 1555, 1239; EM ($M^+ - 1$): 349,11.

Ejemplo 29: N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-

ciclobutano]-4-ilurea

Este compuesto se elaboró mediante el mismo método descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] y 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilcarbamato de fenilo, punto de fusión 241-242 °C,

RMN ¹H (DMSO- *d*₆): δ 1,70-1,96 (3H, m); 2,12 – 2,57 (5H, m); 5,03 (1H, m); 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,90 (1H, t, J = 6,9 Hz); 7,16 (1H, t, J = 6,6 Hz); 7,27 (1H, d, J = 6,9 Hz); 7,32 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,54-7,70 (3H, m); 8,31 (1H, d, J = 6,9 Hz); 9,22 (1H, s). IR (KBr) (cm⁻¹): 3320, 1568, 1238, 750; EM (M⁺+1): 367,07.

Ejemplo 30: N'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea

Este compuesto se elaboró mediante el mismo método descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] y 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-ilcarbamato de fenilo, punto de fusión >250 °C; RMN ¹H (DMSO- *d*₆): δ 1,70-1,96 (3H, m); 2,04 – 2,60 (5H, m); 4,98 (1H, m); 6,67 (1H, m); 6,74-6,82 (1H, m); 6,92-6,96 (1H, m); 6,97-7,03 (1H, m); 7,06-7,36 (3H, m); 7,38-7,50 (1H, m); 7,88 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,25 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,43 (1H, brs) 11,34 (1H, brs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3436, 1666, 1629, 1238; EM (M⁺-1): 374,35.

Ejemplo 31: (±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-3-ilmetilo)urea

Se agitó una solución de 3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-ilcarbamato de fenilo (1 mmol) y 2-(amino metil)piridina (1 mmol) en dimetilsulfóxido se agitó a temperatura ambiente en presencia de una base tal como trietilamina (2 mmol). Se añadieron unas pocas gotas de agua en la mezcla de reacción. El producto precipitó, se filtró y lavó con agua. Luego se purificó por columna cromatográfica para obtener la urea deseada como un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO- *d*₆): δ 1,70-1,97 (3H, m); 2,12-2,29 (5H, m); 4,30 (2H, d); 4,90 (1H, m); 6,47 (2H, t); 6,74 (1H, d, J = 7,2 Hz); 6,85 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,12 (2H, m); 7,37 (1H, m); 7,70 (1H, d,

6

$J = 7,8$ Hz); 7,46 (1H, d, $J = 1,2$ Hz); 8,52 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3327, 1625, 1555, 1254; EM ($M^+ + 1$): 324,26.

Los ejemplos 32 a 39 se elaboraron según el método descrito en el ejemplo 31 utilizando R^8 apropiadamente sustituido.

Ejemplo 32: $(\pm)$ 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-2-il metilo)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,90 (3H, m); 2,00 – 2,36 (5H, m); 4,38 (2H, d, $J = 5,1$ Hz); 4,90 (1H, m); 6,55 (2H, m); 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,85 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,14 (2H, m,); 7,31 (2H, m,); 7,78 (1H, t, $J = 6,3$ Hz); 8,50 (1H, d); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 1626, 1127, 1037, 751; EM ($M^+ + 1$): 324,21

Ejemplo 33: 1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,65 – 2,00 (5H, m); 2,08 – 2,44 (5H, m); 3,36 (1H, m); 3,52 (2H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,73 (1H, dd, $J = 6,0$ y 10,8 Hz); 4,47 (1H, m); 4,78 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 4,90 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 5,08 (1H, m); 6,33 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,78 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,83 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,11 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,20 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,35 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3400, 1633, 1613, 1328, MS ($M^+ + 1$): 447.

Ejemplo 34: 1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,66 – 2,00 (5H, m); 2,08 – 2,32 (5H, m); 3,53 (2H, b); 3,67 (1H, m); 4,33 (1H, m); 4,90 (1H, m); 6,17 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,34 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 6,60 (1H, d, $J = 9,3$ Hz); 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,87 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,11 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,17 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,76 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,40 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3367, 1630, 1613, 1560, 1328, 1305, 1111, MS ($M^+ + 1$): 447,1.

Ejemplo 35: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea

20

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,65 – 2,26 (7H, m); 2,33 – 2,49 (3H, m); 3,41 (1H, m); 3,60 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 3,82 (1H, dd, $J = 5,7$ y $11,1$ Hz); 4,43 – 4,60 (3H, m); 5,12 (1H, m); 6,39 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,86 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,12 – 7,25 (2H, m); 7,62 (1H, dd, $J = 2,7$ y $8,7$ Hz); 8,39 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3349, 1631, 1613, 1562, 1521, 1328, 1110, 1079, MS ($M^+ + 1$): 447.

Ejemplo 36: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,65 – 2,26 (7H, m); 2,33 – 2,49 (3H, m); 3,41 (1H, m); 3,61 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 3,82 (1H, dd, $J = 5,7$ y $10,8$ Hz); 4,44 – 4,60 (3H, m); 5,13 (1H, m); 6,38 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,80 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,88 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,12 – 7,25 (2H, m); 7,60 (1H, m); 8,38 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3369, 1631, 1613, 1304, 1110, 1079, MS ($M^+ + 1$): 447.

Ejemplo 37: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-4-il)metilo urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,69 – 1,90 (3H, m); 2,00 – 2,36 (5H, m); 4,31 (2H, d, $J = 4,8$ Hz); 4,90 (1H, m); 6,54 (2H, m); 6,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,87 (1H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,12 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,28 (2H, m); 7,52 (2H, m). IR (KBr) (cm^{-1}): 3370, 1630, 1115, 1063, MS ($M^+ + 1$): 324,21.

Ejemplo 38: 1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4-trifluorometilobencil) urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (2H, m); 2,08 (2H, m); 2,28 (2H, m); 4,36 (2H, dd); 4,89 (1H, m); 6,49 (2H, dd, $J = 7,2$ Hz); 6,74 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 6,86 (1H, t); 7,13 (2H, m); 7,15 (2H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,71 (2H, d, $J = 7,8$ Hz). IR (KBr) (cm^{-1}): 3351, 3306, 2943, 1627, 1574, 1455, 1421, 1236, 1120, MS ($M^+ + 1$): 391,07.

Ejemplo 39: N-3,4-dihidroespiro[crumeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilpiperidin-1-carboxamida

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,39-1,60 (m, 7H), 1,65-1,90 (m, 4H), 2,01-2,18 (m, 4H), 2,20-2,36 (m, 4H), 4,98 (1H, m); 6,73 (2H, dd, $J = 6,3$ Hz); 6,86 (1H, t); 7,10 (1H, m). IR (KBr) (cm^{-1}):



3318, 1618, 1528, 1235, 760.

El primer paso de los ejemplos 40 a 62 se llevó a cabo utilizando el procedimiento descrito en el paso I del ejemplo 3 con una acetofenona apropiadamente sustituida. Paso II a IV se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en el paso II a IV en el ejemplo 1.

Ejemplo 40: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-6-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,24 – 1,46 (2H, m); 1,60 – 1,79 (4H, m); 1,82 (3H, s); 2,92 (2H, s); 6,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 6,94 (1H, m); 7,08 (1H, s).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,63–1,84 (2H, m); 1,93–2,14 (4H, m); 2,21 (3H, s), 2,5 (2H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,52 (1H, s); 11,23 (1H, s).

Paso III: ($\pm$) Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-6-metil-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,67 – 2,36 (11H, m); 4,50 (1H, m); 6,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,46 (1H, s); 8,80 (3H, b).

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,71 – 1,94 (3H, m); 2,08 – 2,44 (5H, m); 2,22 (1H, s); 4,98 (1H, m); 6,71 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,00 (1H, t, $J = 10,5$ Hz); 7,10 (1H, s); 7,63 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,71 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3341, 3276, 2935, 1668, 1576, 1566, 1495, 1220; EM ($M^+ + 1$): 375,1

Ejemplo 41: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69–1,76 (2H, m); 1,93–2,14 (4H, m); 2,22 (3H, s), 2,88 (2H, s), 6,70 (2H, m); 7,57 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$); 11,14 (1H, s).

Paso III: ($\pm$) Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-7-metil-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65 – 2,30 (11H, m); 4,51 (1H, m); 6,67 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J = 8,5\text{ Hz}$); 7,44 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); 8,69 (3H, b).

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76 – 1,94 (3H, m); 2,13 – 2,44 (5H, m); 2,24 (3H, s); 4,97 (1H, m); 6,64 (1H, s); 6,75 (1H, d, $J = 7,8\text{ Hz}$); 6,99 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,18 (1H, d, $J = 7,8\text{ Hz}$); 7,64 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,77 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,94 (1H, d, $J = 6,0\text{ Hz}$); 8,39 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$); 8,56 (1H, d, $J = 6,0\text{ Hz}$); 8,73 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3324, 1625, 1560, 1233; EM ($M^+ + 1$): 374,2

Ejemplo 42: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-6-fluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66 – 1,80 (1H, m); 1,86 – 1,99 (1H, m); 2,13 – 2,21 (2H, m); 2,24 – 2,39 (2H, m); 2,90 (2H, s); 6,96 (1H, dd, $J = 4,5$ y $9,0\text{ Hz}$); 7,20 (1H, 8 líneas); 7,50 (1H, dd, $J = 3,3$ y $8,4\text{ Hz}$).

Paso II: 3,4-Dihidro-6-fluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62– 2,56 (8H, m); 4,50 (1H, m); 6,85 (1H, m); 7,07 (1H, t, $J = 9,0\text{ Hz}$); 7,46 (1H, dd, $J = 9,0\text{ Hz}$); 8,29 (2H, b).

Resolución del racemato:

A una solución de ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]



(2,42 mmol, 500 mg), en alcohol isopropílico (12 ml) se le añadió a una solución ácido R (-) mandélico (2,18 mmol, 333 mg) y se agitó durante 12-24 horas a temperatura ambiente. Se filtró el sólido precipitado, se secó y neutralizó con NaOH 2N para obtener (-) 4-amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2*H*-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] amina como un aceite amarillo (60 mg), pureza de grado HPLC: > 98 %, pureza quiral > 98 %. Para obtener (+) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2*H*-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano], se siguió el mismo proceso anterior utilizando ácido S (+) mandélico en vez del ácido R (+) mandélico como el agente de resolución.

*Paso IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2*H*-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea*

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,70 – 1,96 (3H, m); 2,08 – 2,46 (5H, m); 5,00 (1H, m); 6,84 (1H, dd, J = 5,1 y 9,0 Hz); 7,00 – 7,10 (3H, m); 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,94 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,36 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,56 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,77 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3315, 2937, 1633, 1567, 1487, 1212; EM (M⁺+1): 379,2; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) para la sal de clorhidrato: δ 1,69 – 1,94 (3H, m); 2,09 – 2,48 (5H, m); 5,01 (1H, m); 6,83 (1H, dd, J = 4,8 y 8,7 Hz); 6,99 – 7,10 (2H, m); 7,62 (1H, m); 7,93 (1H, t, J = 8,1 Hz); 8,10 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,65 – 8,72 (3H, m); 9,54 – 9,59 (1H, m); 9,78 (1H, d, J = 2,4 Hz); IR (KBr) (cm⁻¹): 3280, 2934, 2679, 1698, 1544, 1486, 1211, 813.

Ejemplo 43: (+) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2*H*-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

(-) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2*H*-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] reaccionó con N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenilo para formar el compuesto de fórmula 43.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,73 – 1,95 (3H, m); 2,08 – 2,46 (5H, m); 4,66 (1H, m); 5,00 (1H, m); 6,84 (1H, dd, J = 5,1 y 9,0 Hz); 7,00 – 7,10 (3H, m); 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,94 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,36 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,56 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,77 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3367, 2934, 1642, 1552, 1489, 1211, 1169, 815; EM (M⁺+1):

66

379,2

Ejemplo 44: (-) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

(+) 4-Amino-3,4-dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] reaccionó con N-(5-isoquinolinil)carbamato de fenilo para formar el compuesto de fórmula 44,

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,73 – 1,95 (3H, m); 2,08 – 2,46 (5H, m); 4,66 (1H, m); 5,01 (1H, m); 6,84 (1H, dd, $J = 5,1$ y $9,0$ Hz); 7,00 – 7,10 (3H, m); 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,36 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,77 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3350, 2933, 1644, 1552, 1488, 1256, 1212, 1034, 815; EM ($M^+ + 1$): 379,2

Ejemplo 45: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,71 – 1,82 (2H, m); 2,04 – 2,21 (4H, m); 2,90 (2H, s); 6,90 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,99 – 7,05 (2H, m); 9,40 (1H, s).

Paso II: 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,63 – 2,56 (8H, m); 4,44 (1H, m); 6,62 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,97 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,82 (3H, b); 9,22 (1H, s).

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,71 – 1,93 (3H, m); 2,08 – 2,44 (5H, m); 4,66 (1H, m); 4,97 (1H, m); 6,54 – 6,64 (2H, m); 7,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,73 (1H, s); 8,92 (1H, s); 9,29 (1H, s).

Ejemplo 46: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea



Paso I: 7-Benzyloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66 – 1,79 (2H, m); 2,05 – 2,30 (4H, m); 2,88 (2H, s); 3,34 (3H, s); 5,17 (2H, s); 6,64 (1H, d, $J = 2,1$ Hz); 6,69 (1H, dd, $J = 2,7$ y $9,0$ Hz); 7,30 – 7,48 (5H, m); 7,65 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Paso II: 7-benciloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró por hidrogenación de 7-Benzyloxi-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] en presencia de Pd 10 %/C en metanol. Se separó la amina como sal de clorhidrato.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,65– 2,36 (8H, m); 4,45 (1H, m); 6,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,31-7,42 (2H, m); 8,50 (3H, b); 9,67 (1H, s).

Paso V: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,72 – 1,92 (3H, m); 2,08 – 2,38 (5H, m); 4,66 (1H, m); 4,90 (1H, m); 6,19 (1H, s); 6,36 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,92 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,62 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,68 (1H, s); 9,28 (1H, s); 9,38 (1H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3304, 1622, 1563, 1109; EM ($M^+ + 1$): 376,2

Ejemplo 47: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-7-metoxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66 – 1,76 (1H, m); 1,86 – 1,99 (1H, m); 2,12 – 2,21 (2H, m); 2,27 – 2,38 (2H, m); 2,85 (2H, s); 3,84 (3H, s); 6,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 6,56 (1H, dd, $J = 2,4$ y $9,0$ Hz); 7,80 (1H, d, $J = 9,0$ Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

68

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67 – 2,36 (8H, m); 4,57 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 6,98 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,73 (3H, b).

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72 – 1,94 (3H, m); 2,08 – 2,43 (5H, m); 4,94 (1H, m); 6,39 (1H, s); 6,53 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 6,96 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,63 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,76 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,38 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,71 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3314, 1631, 1563; EM ($M^+ + 1$): 390,1

Ejemplo 48: 1-(6,8-Difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-6,8-difluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,71-1,87 (2H, m); 2,10-2,32 (4H, m); 3,08 (2H, s); 7,30 (1H, m); 7,70 (1H, m).

Paso II: 3,4-Dihidro-6,8-difluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69-1,86 (2H, m); 1,97-2,25 (4H, m); 2,99 (2H, s); 7,25-7,36 (2H, m); 11,71 (1H, s).

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,62-2,56 (8H, m); 4,01 (1H, m); 6,73 (2H, m); 6,95 (1H, d).

Se resolvió este compuesto utilizando ácido mandélico tanto R (-) como S (+) en alcohol isopropílico como solvente. A una solución de 6,8-difluoro-3,4-dihidro-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-amina (1 mmol) en alcohol isopropílico a temperatura bajo agitación. Se añade una solución de ácido R (-) mandélico en alcohol isopropílico lentamente en 10 minutos bajo agitación, se agitó la masa de reacción durante 1-2 horas a temperatura ambiente y se filtró para obtener (-) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] con un rendimiento de 35-40% (en peso). En forma similar se obtuvo el enantiómero (+) utilizando el

ácido S (+) mandélico.

Paso IV: ($\pm$) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70 – 1,96 (3H, m); 2,08 – 2,46 (5H, m); 5,03 (1H, m); 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,60 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,94 (1H, d, J = 7,2 Hz); 8,33 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,56 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,79 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3313, 2935, 1633, 1568, 1483, 1226; EM ($\text{M}^+ + 1$): 397,1

Ejemplo 49: ($\pm$) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 8-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,64 – 1,79 (1H, m); 1,90 – 2,05 (1H, m); 2,15 – 2,26 (2H, m); 2,34 – 2,48 (2H, m); 2,94 (2H, s); 6,94 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,56 (1H, dd, J = 1,5 y 7,8 Hz); 7,79 (1H, dd, J = 1,5 y 8,4 Hz).

Paso II: 8-Cloro-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69–1,86 (2H, m); 2,00–2,20 (4H, m); 2,99 (3H, s); 6,94 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,70 (1H, d, J = 8,1 Hz); 11,53 (1H, s).

Paso III: Clorhidrato de ($\pm$) 4-amino-8-cloro-3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68–2,03 (4H, m); 2,23 (2H, brm); 2,39–2,62 (2H, m); 4,64 (1H, m); 7,00 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,44 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,55 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,72 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,75 – 2,45 (8H, m); 5,06 (1H, m); 6,93 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,27 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,33 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,63 (1H, t, J = 8,4 Hz); 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,94 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,37 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,57 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,78 (1H, s); 9,29 (1H, m).

Ejemplo 50: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-7-fluoro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,64 – 1,80 (1H, m); 1,88 – 2,01 (1H, m); 2,13 – 2,23 (2H, m); 2,27 – 2,40 (2H, m); 2,89 (2H, s); 6,66 – 6,74 (2H, m); 7,84-7,89 (1H, dd, $J = 6,9$ y $8,7$ Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-7-fluoro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,69–1,86 (2H, m); 1,97-2,19 (4H, m); 2,94 (2H, s); 6,79 (2H, m); 7,75 (1H, t, $J = 8,8$ Hz); 11,31 (1H, s).

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-7-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,63 – 2,06 (4H, m); 2,14-2,20 (2H, m); 2,29-2,39 (1H, m); 2,50-2,59 (1H, m); 4,55 (1H, m); 6,75 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz); 6,85 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,68 (1H, m); 8,82 (3H, b).

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-7-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,70 – 1,98 (3H, m); 2,16 – 2,48 (5H, m); 4,99 (1H, m); 6,68 (1H, dd, $J = 2,4$ y $10,5$ Hz); 6,78 (1H, t, $J = 2,7$ y $8,4$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,33 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,66 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,80 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,98 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,57 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,79 (1H, s); 9,33 (1H, s).

Se elaboró la sal de clorhidrato utilizando acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) para la sal de clorhidrato: δ 1,70 – 1,99 (3H, m); 2,096 – 2,46 (5H, m); 5,00 (1H, m); 6,67 (1H, dd, $J = 2,7$ y $10,8$ Hz); 6,76 (1H, t, $J = 2,7$ y $8,7$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,61 (1H, m); 7,94 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,73 (3H, m); 9,61 (1H, m); 9,81 (1H, s).

Ejemplo 51: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-metoxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (Ejemplo 12) (10 mmol) en dimetilformamida, se le añadieron yodometano (12 mmol) y carbonato de potasio (12 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego se evaporó el solvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se separó. Luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para obtener el producto descado como un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,65 – 1,78 (1H, m); 1,86 – 1,99 (1H, m); 2,11 – 2,19 (2H, m); 2,25 – 2,36 (2H, m); 2,89 (2H, s); 3,80 (3H, s); 6,92 (1H, d, J = 9,3 Hz); 7,09 (1H, dd, J = 3,0 y 9,3 Hz); 7,28 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: (±) 4-Amino-3,4-dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,67 – 1,2,36 (8H, m); 4,57 (1H, m); 6,85 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,98 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,59 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,73 (3H, b).

Paso IV: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,71 – 1,94 (3H, m); 2,08 – 2,43 (5H, m); 4,97 (1H, m); 6,74 – 6,84 (3H, m); 7,04 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,93 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,36 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,55 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,72 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3321, 1629, 1561, 1489, 1217; EM (M⁺+1): 390,1,

Ejemplo 52: (±) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-6-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (del ejemplo 12) (10 mmol) en DMF, se le añadieron bromuro de ciclopentilo (12 mmol) y K₂CO₃ (12 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 12 horas. Luego se evaporó el

solvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se separó. Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,56 – 1,98 (10H, m); 2,1 – 2,21 (2H, m); 2,24 – 2,37 (2H, m); 2,87 (2H, s); 4,72 (1H, m); 6,89 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,05 (1H, dd $J = 3,0$ y $9,0$ Hz); 7,26 (1H, d, $J = 3,0$ Hz).

Paso II: 6-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-6-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,55–2,45 (16H, m); 4,17 (1H, m); 4,66 (1H, m); 6,71 (2H, m); 7,01 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Paso IV: ($\pm$) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de ($\pm$) 4-Amino-6-ciclopentiloxi 3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,50 – 1,93 (11H, m); 2,08 – 2,44 (5H, m); 4,66 (1H, m); 4,97 (1H, m); 6,74 – 6,79 (3H, m); 7,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,64 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,35 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,74 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3368, 1641, 1553, 1489, 1169; EM ($\text{M}^+ + 1$):

EJEMPLO 53: ($\pm$) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) (del ejemplo 18) en DMF, se le añadieron bromuro de ciclopentilo (12 mmol) y K_2CO_3 (12 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 12 horas. Luego se evaporó el solvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se separó. Luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para obtener el producto deseado como un aceite.

23

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,54 – 2,02 (10H, m); 2,04 – 2,28 (4H, m); 2,87 (2H, s); 4,90 (1H, m); 6,50 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 6,57 (1H, dd, $J = 2,4$ y 8,7 Hz); 7,63 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Paso II: 7-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-7-ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,55 – 2,56 (16H, m); 4,47 (1H, m), 4,78 (1H, m); 6,33 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 6,51 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz); 7,50 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 8,73 (3H, b).

Paso IV: ($\pm$) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,50 – 1,93 (11H, m); 2,08 – 2,44 (5H, m); 4,77 (1H, m); 4,94 (1H, m); 6,32 (1H, s); 6,48 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,96 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 7,16 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,92 (1H, d, $J = 5,1$ Hz); 8,38 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,55 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,69 (1H, s); 9,28 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3318, 2955, 1632, 1563, 1498; EM ($M^+ + 1$): 445,2

Ejemplo 54: Clorhidrato de ($\pm$) 1-(7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-7-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (del ejemplo 18) (10 mmol) en DMF (2,5 ml), se le añadió K_2CO_3 y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 horas. Luego se burbujeo clorodifluorometano en la reacción a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se templó con agua fría. Luego el compuesto se extrajo en acetato de etilo. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. Luego se purificó compuesto crudo por cromatografía de columna para obtener el producto deseado.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,70 – 1,87 (2H, m); 2,02 – 2,30 (4H, m); 3,00 (2H, s); 7,13 (1H, d, $J = 9,3$ Hz); 7,20 (1H, t, $J = 74,1$ Hz); 7,40 – 8,45 (2H, m).

Paso II: 7-difluorometoxi-3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-

24

ciclobutano]

Paso III: (±) 4-Amino-7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,67 – 2,56 (8H, m); 4,57 (1H, m); 6,68 (1H, s); 6,83 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,27 (1H, t, $J = 72$ Hz); 7,66 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,75 (3H, b).

Paso IV: Clorhidrato de (±) 1-(7-difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 2,02 (3H, m); 2,10 – 2,48 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,62 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 6,74 (1H, dd, $J = 2,1$ y $8,4$ Hz); 7,23 (1H, t, $J = 74,1$ Hz); 7,35 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,55 – 7,75 (1H, m); 7,93 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 8,11 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,68 – 8,75 (3H, m); 9,55 – 9,75 (1H, m); 9,81 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3399, 3041, 2990, 1698, 1544, 1121; EM ($\text{M}^+ + 1$):

Ejemplo 55: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-metiloaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-6-metiloaminosulfonil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Una mezcla de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (del ejemplo 3) (10 mmol) y ácido clorosulfónico se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se templó con hielo seguido por agua y se extrajo el derivado de clorosulfonilo en cloroformo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. Se disolvió el residuo de nuevo en cloroformo y se trató con solución acuosa de metilamina a -50 °C y se agitó durante 2 horas. Luego se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. Luego se purificó producto crudo por cromatografía de columna para obtener el 3,4-dihidro-6-metiloaminosulfonil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano].

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72 – 1,92 (2H, m); 2,10 – 2,34 (4H, m); 2,40 (3H, d, $J = 5,1$ Hz); 3,09 (2H, s); 7,28 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,52 (1H, m); 7,91 (1H, dd, $J = 2,4$ y $9,0$ Hz); 8,09 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-6-metiloaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-

ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,71–1,85 (2H, m); 2,00–2,06 (2H, m); 2,12–2,29 (2H, m); 2,38 (3H, d); 3,00 (2H, s); 4,57 (1H, m); 7,08 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,40 (1H, m); 7,62 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz); 8,13 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 11,59 (1H, s).

Paso III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihidro-6-metiloaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro -6-metiloaminosulfonil-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 2,02 (3H, m); 2,10 – 2,30 (3H, m); 2,34 – 2,48 (5H, m); 5,07 (1H, m); 7,00 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,14 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,35 (1H, q, $J = 4,8$ Hz); 7,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,64 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,75 (1H, s); 7,79 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,32 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,83 (1H, s); 9,30 (1H, s).

Ejemplo 56: ($\pm$) 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70 – 1,97 (3H, m); 2,10 – 2,46 (5H, m); 2,65 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,64 (1H, d, $J = 2,1$ Hz); 6,76 (1H, dd, $J = 2,1$ y 8,4 Hz); 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,23 (1H, t, $J = 74,1$ Hz); 7,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,50 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,55 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,72 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,75 (1H, s); 8,32 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,65 (1H, s); 9,19 (1H, s).

Ejemplo 57: ($\pm$) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,96 (3H, m); 2,11 – 2,48 (5H, m); 2,66 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,21 (1H, dd, $J = 2,7$ y 8,7 Hz); 7,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 7,54 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,73 (3H, m); 8,28 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,68 (1H, s); 9,20 (1H, s).

Ejemplo 58: ($\pm$) 1-(8-Ciano-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

76

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,76 – 2,08 (3H, m); 2,18 – 2,48 (5H, m); 5,05 (1H, m); 7,08 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,64 (2H, m); 7,78 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,34 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,81 (1H, s); 9,29 (1H, s).

Ejemplo 59: (+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró a partir del (-) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] descrito en el paso IV del ejemplo 1.

$[\alpha]^{25} = +61,18$ ($c = 1$, metanol)

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,00 (3H, m); 2,16-2,37 (5H, m); 5,02 (1H, m); 6,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,11 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,20 (1H, t, $J = 9$ Hz); 7,63 (1H, t, $J = 7,2$ y $8,1$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,33 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,51 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,79 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3313, 2395, 1633, 1483, 1226.

Ejemplo 60: (-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró a partir del (+) 4-Amino-3,4-dihidro-6,8-difluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] descrito en el paso IV del ejemplo 1.

$[\alpha]^{21} = -71,37$ ($c = 1$, metanol)

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,74-2,03 (3H, m); 2,16-2,37 (5H, m); 5,01 (1H, m); 6,97 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,12 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,21 (1H, t, $J = 9$ Hz); 7,63 (1H, t, $J = 7,2$ y $8,1$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,33 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,79 (1H, s); 9,29 (1H, s).

Ejemplo 61: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-8-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,60-2,40 (8H, m); 5,62 (1H, m); 6,91 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,39 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); EM ($\text{M}^+ - 1$): 203,34

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,60-2,40 (8H, m); 3,09 (2H, brs); 6,83 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); 6,93 (1H, d, $J = 6,6\text{ Hz}$); 7,22-7,38 (1H, m); EM ($\text{M}^+ + 1$): 220,26

Paso III: Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,60-2,40 (8H, m); 4,32 (2H, brs); 6,64-6,80 (2H, m); 7,06 (1H, d, $J = 6,3\text{ Hz}$); 9,04 (1H, m); EM ($\text{M}^+ + 1$): 205,69

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,70-1,94 (3H, m); 2,10 – 2,48 (5H, m); 4,95-5,05 (1H, m); 6,66-6,80 (3H, m); 7,00 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,60-7,80 (3H, m); 7,94 (1H, d, $J = 6,0\text{ Hz}$); 8,39 (1H, d, $J = 7,5\text{ Hz}$); 8,56 (1H, d, $J = 5,7\text{ Hz}$); 8,72 (1H, s); 8,84 (1H, s); 9,29 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3317, 1627, 1565, 1470, 1224; EM ($\text{M}^+ - 1$): 374,21; M.P. 246-247 $^\circ\text{C}$

Ejemplo 62: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró por difluorometoxilación de 3,4-Dihidro-8-hidroxi-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] utilizando gas de clorodifluorometano en presencia de carbonato de potasio en DMF a 30-80 $^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,66-2,04 (2H, m); 2,14-2,26 (2H, m); 2,32-2,44 (2H, m); 2,94 (2H, s); 6,22 (1H, t, $J = 74,4\text{ Hz}$); 6,97 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,38 (1H, d, $J = 7,2\text{ Hz}$); 7,75 (1H, dd $J = 1,5\text{ Hz}$ y $J = 7,5\text{ Hz}$); EM ($\text{M}^+ - 1$): 253,36

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxiimino-8-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,70-2,38 (8H, m); 3,07 (2H, brs); 6,60 (1H, t, $J = 74,7\text{ Hz}$); 6,89 (1H, t, $J = 8,1\text{ Hz}$); 7,16 (1H, d, $J = 8,4\text{ Hz}$); 7,69 (1H, d, $J = 6,9\text{ Hz}$); EM ($\text{M}^+ - 1$): 268,23

28

Paso III: Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1.60-2.64 (8H, m); 4.52-4.66 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.98 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); 7.25 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.64 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); 8.85 (2H, m).

MS ($M^+ + 1$): 255,72

Paso IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1.70-2.08 (3H, m); 2.10 – 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.88-6.98 (1H, m); 7.02-7.10 (1H, m); 7.18 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 7.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.39 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3323, 1630, 1563, 1235, 754; EM ($M^+ + 1$): 426,25

Ejemplo 63: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 5'-cloro-2'-hidroxiacetofenona como en el paso I del ejemplo 3,

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.64 – 1.80 (1H, m); 1.86 – 2.02 (1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.26 – 2.40 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.41 (1H, dd, $J = 3.0$ y 8.7 Hz); 7.81 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Paso II: 6-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Se añadió borohidruro de sodio (40 mmol) a una solución de 6-cloro-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) en metanol (10 ml) a aproximadamente 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cerca de 2 horas y se extrajo el compuesto con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se separó. Luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el producto

97

descado como un sólido blanco.

Paso III: 4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Una solución de 6-cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (10 mmol) en acetonitrilo (30-50 ml) se añadió a una solución de ácido sulfúrico concentrado (30 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 horas y se permitió calentar, hasta temperatura ambiente. Luego se añadió sobre hielo. Se separó el derivado acetamido correspondiente como un sólido blanco que se filtró, lavo con agua y se secó.

Paso IV: (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (1,0 g) se hidrolizó utilizando reflujo de ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se basificó con hidróxido de sodio al 40 %. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir el producto como un aceite que fue convertido a su sal de clorhidrato.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,63 -2,56 (8H, m); 4,58 (1H, m); 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,30 (1H, dd, J = 8,7 Hz); 7,71 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,69 (3H, b).

A una solución de (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (200 mg) en alcohol isopropílico (10 ml) se le añadió una solución de ácido R (-) mandélico (131 mg) en alcohol isopropílico (5 ml) a temperatura ambiente y la solución clara se agitó durante 12-24 horas. Se filtró la sal precipitada, se secó y se neutralizó de nuevo con hidróxido de sodio 2N para obtener (+) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (60 mg) con >98 % ec.

Paso V: (±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró por tratamiento de (±) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] con N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenilo como se describió en

80

el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70 – 1,97 (3H, m); 2,15 – 2,54 (5H, m); 5,10 (1H, m); 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,23 (1H, dd, J = 2,4 y 8,7 Hz); 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz); 7,65 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,95 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,35 (1H, d, J = 7,2 Hz); 8,57 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,78 (1H, s); 9,30 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3315, 1633, 1567, 1473, 1265; EM ($M^+ + 1$): 394,2

Ejemplo 64: (-) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró por tratamiento de (-) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] con N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenilo como se describió en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70 – 1,97 (3H, m); 2,15 – 2,54 (5H, m); 5,01 (1H, m); 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,10 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,23 (1H, dd, J = 2,4 y 8,7 Hz); 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz); 7,65 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,95 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,35 (1H, d, J = 7,2 Hz); 8,57 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,78 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3367, 2934, 1642, 1551, 1474, 1263, 1232; EM ($M^+ + 1$): 394,2

Los ejemplos 65 a 75 se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 63

Ejemplo 65: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-Bromo-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,67 – 1,79 (1H, m); 1,88 – 1,99 (1H, m); 2,10 – 2,21 (2H, m); 2,27 – 2,38 (2H, m); 2,89 (2H, s); 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,55 (1H, dd, J = 2,4 y 8,7 Hz); 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Paso II: 6-Bromo-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65–1,83 (3H, m); 1,93 (3H, s); 2,05–2,16 (3H, m); 2,25–2,52 (2H, m);

91

5,05 (1H, m); 6,75 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,18 (1H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,30 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz); 8,37 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65 – 2,80 (8H, m); 4,60 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,40 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz); 7,83 (1H, brs); 8,73 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,96 (3H, m); 2,08 – 2,46 (5H, m); 5,00 (1H, m); 6,80 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,09 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,33 (1H, dd, $J = 2,1$ y $8,4$ Hz); 7,42 (1H, s); 7,64 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,34 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,77 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3307, 2935, 1632, 1562, 1472, 1234.

Ejemplo 66: ($\pm$) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6,8-Dicloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso II: 6,8-Dicloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: 4-Acetamido-6,8-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,77 – 2,36 (11H, m); 5,05 (1H, m); 7,06 (1H, s); 7,49 (1H, s); 8,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-6,8-dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,62 – 2,66 (8H, m); 4,62 (1H, m); 7,58 (1H, s); 7,90 (1H, s); 9,16 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72 – 2,46 (8H, m); 5,08 (1H, m); 7,18 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,35 (1H, d, $J = 2,7$ Hz); 7,57 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 7,71 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,86 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,00 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,38 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,63 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,89 (1H, s); 9,36 (1H, s).

AV
CB

Ejemplo 67: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metilo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-Bromo-3,4-dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,64 – 1,79 (1H, m); 1,84 – 1,99 (1H, m); 2,10 – 2,22 (2H, m); 2,24 – 2,36 (2H, m); 2,37 (3H, s); 2,87 (2H, s); 6,88 (1H, s); 7,98 (1H, s).

Paso II: 6-Bromo-3,4-dihidro-4-hidroxi-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,67 – 2,56 (11H, m); 4,55 (1H, m); 6,88 (1H, s); 7,83 (1H, d); 8,73 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,69 – 2,00 (3H, m); 2,10 – 2,50 (8H, m); 4,97 (1H, m); 6,85 (1H, s); 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,42 (1H, s); 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,93 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,33 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 5$ Hz); 8,76 (1H, s); 9,29 (1H, s).

Ejemplo 68: ($\pm$) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6,7-Dicloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,64 – 1,80 (1H, m); 1,88 – 2,03 (1H, m); 2,10 – 2,22 (2H, m); 2,26 – 2,40 (2H, m); 2,89 (2H, s); 7,14 (1H, s); 7,90 (1H, s).

Paso II: 6,7-Dicloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: 4-Acetamido-6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,67 – 2,36 (8H, m); 4,60 (1H, m); 7,2 (1H, s); 7,9 (1H, s); 8,73 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 2,00 (3H, m); 2,10 – 2,50 (5H, m); 4,98 (1H, m); 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,13 (1H, s); 7,48 (1H, s); 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,33 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,57 (1H, d, $J = 6,3$ Hz); 8,81 (1H, s); 9,30 (1H, s).

Ejemplo 69: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 1,66 – 1,79 (1H, m); 1,84 – 1,99 (1H, m); 2,10 – 2,21 (2H, m); 2,24 – 2,40 (2H, m); 2,37 (3H, s); 2,87 (2H, s); 6,87 (1H, s); 7,80 (1H, s).

Paso II: 6-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso III: 4-Acetamido-6-cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-6-cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,57 – 2,56 (11H, m); 4,48 (1H, m); 6,89 (1H, s); 7,63 (1H, s); 8,58 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metiloespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72 – 1,93 (3H, m); 2,09 – 2,46 (5H, m); 2,25 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,84 (1H, s); 7,05 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,27 (1H, s); 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,78 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,94 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,35 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,76 (1H, s); 9,30 (1H, s); IR (KBr) (cm $^{-1}$):; EM ($M^+ + 1$):

Ejemplo 70: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70 – 1,99 (3H, m); 2,096 – 2,46 (5H, m); 4,98 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,14 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,22 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,29 (1H, s); 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,02 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,36 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,71 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 8,89 (1H, s); 9,53 (1H, s); IR (KBr) (cm $^{-1}$): 3304, 3069, 2983, 2938, 1634, 1567, 1475, 1372, 1312, 1265,

84

1233, 830; EM ($M^+ + 1$): 428,3

Ejemplo 71: ($\pm$) 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65 – 1,99 (3H, m); 2,10 – 2,46 (5H, m); 4,98 (1H, m); 6,84 (1H, m); 7,14 (3H, m); 7,89 (1H, d); 8,02 (1H, d); 8,33 (1H, d); 8,70 (1H, d); 8,87 (1H, s); 9,53 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3330, 2990, 2935, 1643, 1567, 1486, 1370, 1311, 1256, 1211, 827, 814; EM ($M^+ + 1$): 412,1

Ejemplo 72: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,94 (3H, m); 2,10 – 2,48 (5H, m); 2,68 (3H, s); 5,03 (1H, m); 6,83 (1H, dd, $J = 4,8$ y $8,7$ Hz); 6,99 – 7,12 (3H, m); 7,54 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,2 – 7,75 (2H, m); 8,27 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,68 (1H, s); 9,19 (1H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}); EM ($M^+ + 1$): 392,2

Ejemplo 73: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,69 – 1,95 (3H, m); 2,13 – 2,46 (5H, m); 2,66 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 7,08 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,21 (1H, dd, $J = 2,4$ y $8,7$ Hz); 7,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 7,54 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,73 (2H, m); 8,29 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,68 (1H, s); 9,19 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3305, 1634, 1563, 1474, 1234; EM ($M^+ + 1$): 408,2

Ejemplo 74: ($\pm$) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,72 – 1,95 (3H, m); 2,13 – 2,46 (5H, m); 2,89 (3H, s); 4,99 (1H, m); 6,85 (1H, d, $J = 9,0$ Hz); 7,09 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,21 (1H, dd, $J = 2,4$ y $9,0$ Hz); 7,29 (1H, d, $J = 2,4$ Hz); 7,62 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,79 (1H, d, $J = 6,0$ Hz); 7,87 (1H, d, $J = 8,7$ Hz); 8,31 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,39 (1H, d, $J = 6,6$ Hz); 8,72 (1H, s).

IR (KBr) (cm^{-1}): 3427, 3306, 1633, 1546, 1473, 1264, 1236; EM ($M^+ + 1$): 408,2

Ejemplo 75: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,72 – 1,94 (3H, m); 2,10 – 2,48 (5H, m); 2,88 (3H, s); 5,00 (1H, m); 6,83 (1H, dd, $J = 4,8$ y $7,8$ Hz); 7,00 – 7,12 (3H, m); 7,61 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,81 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 7,86 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,32 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,38 (1H, d, $J = 5,7$ Hz); 8,73 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): EM ($M^+ + 1$): 392,2

Ejemplo 76: ($\pm$) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 7-Cloro-3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,59 – 1,76 (1H, m); 1,86 – 1,99 (1H, m); 2,13 – 2,21 (2H, m); 2,23 – 2,40 (2H, m); 2,89 (2H, s); 6,95 – 7,01 (2H, m); 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Paso II: 7-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 7-Cloro-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso II del ejemplo 8.

Paso III: 4-Acetamido-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 7-Cloro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso III del ejemplo 6.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,67 – 2,45 (11H, m); 5,25 (1H, m); 5,63 (1H, m); 6,84 (2H, m); 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

Paso IV: ($\pm$) 4-Amino-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 4-Acetamido-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso IV del ejemplo 8. Se separó como sal de clorhidrato.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,60 – 2,62 (8H, m); 4,51 (1H, m); 6,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,02 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz); 7,77 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 9,05 (3H, b).

Paso V: ($\pm$) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró por tratamiento de ($\pm$) 4-Amino-7-cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] con N-(isoquinolin-5-il)carbamato de fenilo como se describió en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,73 – 1,99 (3H, m); 2,15 – 2,54 (5H, m); 4,99 (1H, m); 6,89 (1H, d, J = 2,1 Hz); 6,98 (1H, dd, J = 8,1 y 2,1 Hz); 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,63 (1H, t, J = 8,1 Hz); 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,93 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,35 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,56 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,77 (1H, s); 9,29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3327, 1622, 1564, 1236; EM ($\text{M}^+ + 1$): 394,2

Ejemplo 77: ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urca

Paso I: 3,4-Dihidro-6-nitro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (Ejemplo 3) (10 mmol) en ácido acético glacial (2 ml), se le añadió H_2SO_4 concentrado (10 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió una mezcla de nitración enfriada [elaborada a partir de HNO_3 (9 mmol) y H_2SO_4 concentrado (10 mmol)] muy lentamente y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Luego se templó con la mezcla de reacción con agua y se extrajo el compuesto con diclorometano. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. Luego se purificó el producto crudo por cromatografía de columna para obtener el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,70 – 1,85 (1H, m); 1,92 – 2,06 (1H, m); 2,17 – 2,28 (2H, m); 2,33 – 2,48 (2H, m); 2,99 (2H, s); 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz); 8,34 (1H, dd, J = 3,0 y 9,0 Hz); 8,75 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Paso II: 3,4-Dihidro-4-hidroxi-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 3,4-Dihidro-6-nitro-4-oxo-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso II del ejemplo 6.

Paso III: 4-Acetamido-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 6-nitro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso III del ejemplo 6.

Paso IV: (±) 4-Amino-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de 6-nitro-3,4-dihidro-4-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso III del ejemplo 6. Se separó como clorhidrato

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,65-1,74 (1H, m), 1,80-2,34 (5H, m); 2,37-2,66 (2H, m); 4,71 (1H, m); 7,10 (1H, d, J = 9,0 Hz); 8,16 (1H, dd, J = 9,0 Hz); 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz); 8,85 (3H, b).

Paso V: (±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir de (±) 4-Amino-3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,76 – 2,08 (3H, m); 2,08 – 2,48 (5H, m); 5,08 (1H, m); 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,66 (1H, t, J = 7,5 Hz); 7,82 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,96 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,09 (1H, dd, J = 2,7 y 6,0 Hz); 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz); 8,30 (1H, d, J = 7,5 Hz); 8,57 (1H, d, J = 6,3 Hz); 8,89 (1H, s); 9,31 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3300, 1638, 1580, 1514, 1338, 1321, 1260, 1242, 1101, 751; EM (M⁺+1):

Ejemplo 78: (±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se sintetizó por acetilación de 1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Ejemplo 39) utilizando cloruro de acetilo en presencia de trietilamina en THF.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,72 – 1,89 (3H, m); 1,96 (1H, s); 2,00 – 2,45 (5H, m); 5,01 (1H, s);

6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz); 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,43 (2H, m); 7,65 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz); 7,97 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,42 (1H, d, J = 7,2 Hz); 8,57 (1H, d, J = 6,0 Hz); 8,76 (1H, s); 9,31 (1H, s); 9,80 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3293, 1657, 1548, 1492, 1221; EM ($M^+ + 1$): 417,1

Ejemplo 79: ($\pm$)-1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se sintetizó por reducción de ($\pm$) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea (Ejemplo 22) utilizando Pd 10 %/C a una presión de hidrógeno de 40 psi en metanol.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,68 – 1,87 (3H, m); 2,00 – 2,40 (5H, m); 4,67 (2H, b s); 4,91 (1H, m); 6,42 (1H, m); 6,52 (2H, m); 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,63 (1H, m); 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz); 7,94 (1H, d, J = 5,7 Hz); 8,42 (1H, d, J = 7,8 Hz); 8,55 (1H, m); 8,71 (1H, s); 9,28 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; EM ($M^+ + 1$): 375,1

Ejemplo 80: N'-isoquinolin-5-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-iltiourea

Una solución de 5- amino isoquinolina (1 mmol), 1,1-tiocarbonildiimidazol (1,25 mmol) y trietilamina (1,0 mmol) en THF se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió a 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano] (1 mmol). Se añadieron unas pocas gotas de agua en la mezcla de reacción. El producto precipitó, se filtró y lavó con agua. Luego se purificó por columna cromatográfica para obtener la tiourea deseada como un sólido blanco, p.f. 187-188 °C,

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70-1,94 (3H, m); 2,02 – 2,46 (5H, m); 5,84 (1H, m); 6,75 (1H, d, J = 8,1 Hz); 6,88 (1H, m); 7,12 (1H, m); 7,23 (1H, m); 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,78 (1H, d, J = 5,4 Hz); 7,84 (1H, d, J = 6,9 Hz); 8,05 (1H, d, J = 8,1 Hz); 8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz); 8,58 (1H, d, J = 5,4 Hz); 9,34 (1H, s) 9,81 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3212, 1547, 1231, 757; EM ($M^+ + 1$): 376,24

Ejemplo 81: ($\pm$)-1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotipirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

89

(isoquinolin-5-il)urea*Paso I: Ácido 1-feniltiociclobutano-1-acético*

Se llevó a reflujo una solución de tiofenol (70 mmol) en THF (10 ml) durante 1 hora en presencia de K_2CO_3 (70 mmol) como una base. Se añadió una solución de ácido ciclobutilideno acético (compuesto intermedio 1) (35 mmol) en DMF (1,0 ml) a la reacción anterior. Se siguió la terminación de la reacción por cromatografía de capa fina. Después de 3 días la reacción se enfrió y filtró. Luego se neutralizó con acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico y se extrajo el compuesto con acetato de etilo. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. El residuo se pasó por columna de purificación para obtener un sólido amarillo.

Paso II: 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]

Se trató una solución de ácido 1-feniltiociclobutano-1-acético (10 mmol) en benceno con exceso de PCl_5 a temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción bajo vacío y se disolvió de nuevo el residuo en benceno. Luego se añadió $AlCl_3$ a la solución y ésta se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con exceso de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Luego se separó la capa orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna para obtener el compuesto descado como un aceite.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,00 – 2,30 (6H, m); 3,11 (2H, s); 7,16 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz); 8,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Paso III: ($\pm$) 4-amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]

A una solución de 3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano] (4,8 mmol, 100 mg) en metanol (10 ml) se le añadió acetato de amonio (4,8 mmol, 377 mg) y cianoborohidruro de sodio (3,4 mmol, 215 mg) y la reacción se llevó a reflujo durante 10-12 horas. Se enfrió la reacción y se acidificó con HCl 6N y se agitó durante 3-6 horas. Se templó la reacción con hidróxido de sodio 2N, se extrajo con acetato de etilo. Se concentró el extracto

orgánico y se trató el residuo con acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico para obtener el clorhidrato de amina (60 mg).

Paso IV: (±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró a partir del (±) 4-amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano] como en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,96 – 2,46 (8H, m); 4,94 (1H, m); 7,07 - (1H, dd, $J = 2,7$ y $10,8$ Hz); 6,76 (1H, dt, $J = 2,7$ y $8,7$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,61 (1H, m); 7,94 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 8,10 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 8,73 (3H, m); 9,61 (1H, m); 9,81 (1H, s).

Los compuestos de los ejemplos 26 a 35 se sintetizaron por el proceso descrito en el paso IV del ejemplo 1 utilizando el ácido (±) 4-amino-3,4-dihidro-espiro-[2H-1-benzopiran-2,1'-ciclobutano] apropiadamente sustituido y carbamato de fenilo de 5-aminoisoquinolina apropiadamente sustituida.

Ejemplo 82: (±)1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Paso I: 3,4-Dihidro-1,1,4-trioxo-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]

3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano] (del paso II del ejemplo 25) se oxidó al sulfóxido utilizando m-CPBA (2,0 eq.) en acetonitrilo. El templado con agua en exceso y extracción con acetato de etilo proporcionó el producto el cual fue purificado mediante columna cromatográfica utilizando acetato de etilo al 7 % en éter de petróleo para obtener el sulfóxido como un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 2,02– 2,25 (4H, m); 2,86 (2H, m); 3,55 (2H, bs); 7,72 (1H, m); 7,82 (1H, m); 8,01 (2H, m); IR (KBr) (cm^{-1}): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; EM ($\text{M}^+ + 1$): 375,1

Paso II: Clorhidrato de 4-amino-3,4-dihidro-1,1-dióxido-espiro-[2H-1-benzotiopirano-2,1'-ciclobutano]

Este compuesto se sintetizó a partir del 3,4-dihidro-1,1,4-trioxo-espiro[2H-1-benzotiopirano-

2,1'-ciclobutano] por el proceso descrito en el paso III del ejemplo 25. Separado como un clorhidrato.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,03–2,14 (3H, m); 2,35–2,42 (2H, m); 2,60–2,73 (2H, m); 2,94–3,00 (1H, m); 4,88 (1H, m); 7,67 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 7,70 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); 7,95 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 9,06 (3H, bs).

Paso 3: ($\pm$)1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotiofano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea

Este compuesto se elaboró en la misma forma a partir del ($\pm$) 4-amino-3,4-dihidro-1,1-dióxido-espiro-[2H-1-benzotiofano-2,1'-ciclobutano] y carbamato de fenilo de 5-aminoisoquinolina como en el paso IV del ejemplo 1.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,08–2,42 (4H, m); 2,58–2,85 (4H, m); 5,25 (1H, m); 7,33 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,56–7,69 (4H, m); 7,81 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,87–7,94 (2H, m); 8,33 (1H, d, $J = 6,9$ Hz); 8,56 (1H, d, $J = 5,8$ Hz); 8,76 (1H, s); 9,32 (1H, s).

Ejemplo 83: N'-isoquinolin-8-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-iltiourea

Este compuesto se elaboró mediante el mismo método descrito en el ejemplo III a partir de 8-amino isoquinolina, 1,1-tiocarbonildiimidazol y 4-amino-3,4-dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano, p.f. 187-188 °C.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,70–1,94 (3H, m); 2,02–2,50 (5H, m); 5,85 (1H, m); 6,76 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 6,88 (1H, m); 7,10–7,18 (1H, m); 7,20–7,28 (1H, m); 7,67 (1H, t, $J = 6,6$ Hz); 7,78 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,82–7,95 (2H, m); 8,29 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,53 (1H, d, $J = 5,1$ Hz); 9,33 (1H, s); 9,95 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3437, 3191, 2931, 1625, 1547, 1231

MS ($M^+ + 1$): 376,29

Ejemplo 84: Diagnóstico del antagonista de TRPV1 utilizando el ensayo de absorción de ^{45}Ca

Se supervisó la inhibición de la activación del receptor de TRPV1 como inhibición de la

2

absorción celular de calcio radiactivo inducida por capsaicina que representa el influjo de calcio en forma exclusiva a través de la membrana plasmática asociado con el receptor TRPV1.

Materiales:

Se elaboró la solución madre de capsaicina en etanol y los compuestos de prueba en DMSO al 100 %. Las soluciones madre se diluyeron hasta las concentraciones finales apropiadas en solución amortiguadora de ensayo manteniendo la concentración final de DMSO entre 0,1% y 0,55%.

El ^{45}Ca se utilizó a una concentración final de 2,5 $\mu\text{Ci/ml}$ (^{45}Ca , **ICN**).

La solución amortiguadora de ensayo estaba compuesta por medio F-12 DMEM complementado con CaCl_2 1,8 mM (concentración final) y albúmina de suero bovino al 0,1%, (BSA de **SIGMA**)

La solución amortiguadora de lavado fue solución tiroidea complementada con BSA 0,1 % y calcio 1,8 mM. La solución amortiguadora de lisis contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, Triton X-100 1%, desoxicolato 0,5 % y sulfato de dodecilo sódico (SDS, **SIGMA**)

Método:

El ensayo se llevó a cabo con algunas modificaciones al procedimiento descrito por Toth y otros (*Véase Toth A y otros, Life Sciences 73 p 487-498, 2003*). Se llevó a crecimiento el TRPV1 humano que expresa las células de ovario de hámster chino en medio F-12 DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco –**GIBCO**) con FBS al 10% (suero bovino fetal **Hyclone**), solución de penicilina-estreptomicina al 1%, 400 $\mu\text{g/ml}$ de G-418. Se sembraron las células 48 horas antes del ensayo en placas de 96 pozos para obtener aproximadamente 50.000 células por pozo en el día del experimento. Se incubaron las placas a 37 °C en presencia de CO_2 al 5 %. Luego se lavaron las células dos veces con 200 μl de solución amortiguadora de ensayo y se suspendieron de nuevo en 144 μl de la misma. Se llevó a cabo el ensayo a 30 °C en volumen total de 200 μl . Los compuestos de prueba se añadieron a las células quince minutos antes de la adición de la capsaicina. La concentración final de la capsaicina en el ensayo fue de 250 nM. Después de 5



minutos del tratamiento con el agonista, se lavó el fármaco y se enjuagaron los pozos con 300 μ l de solución amortiguadora de lavado enfriada en hielo en tres oportunidades. Se lisaron las células en 50 μ l de solución amortiguadora de lisis durante 20 minutos. 40 μ l de lisado celular se mezcló con 150 μ l de Microscint PS, permitiendo su equilibrio durante toda la noche. Se midió la radiactividad de las muestras como recuentos por minuto (cpm, por sus siglas en inglés) utilizando el Top Count de Packard Biosciences. Se normalizaron los valores de absorción de ^{45}Ca de tratamiento de fármaco/vehículo/capsaicina sobre el valor basal de ^{45}Ca . Los datos se expresaron como % de inhibición de absorción de ^{45}Ca por compuesto de prueba con respecto a la absorción máxima de ^{45}Ca inducida por la capsaicina sola. El valor CI_{50} (concentración de inhibición de 50 %) se calculó a partir de la curva de respuesta de dosis por análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPadPRISM.

Los compuestos descritos aquí exhibieron una CI_{50} en el método de ensayo de absorción de calcio en nM baja a nM alta. Por ejemplo, los compuestos descritos aquí exhibieron una CI_{50} entre aproximadamente 797 nM a cerca de 2,89 nM, o entre cerca de 304 nM a cerca de 2,89 nM, o incluso entre cerca de 103 nM a cerca de 2,89 nM. Los compuestos descritos aquí exhibieron una CI_{50} entre aproximadamente 585 nM a cerca de 0,21nM, entre cerca de 123 nM a cerca de 0,21 nM, o incluso entre cerca de 29,93 nM a cerca de 0,21nM. Además, los compuestos descritos aquí exhibieron una CI_{50} entre aproximadamente 1259 nM a cerca de 5,2 nM, entre cerca de 307 nM a cerca de 5,2 nM, o incluso entre cerca de 23 nM a cerca de 5,2 nM.

A continuación se presenta una tabla que muestra los resultados de los experimentos.

Ejemplo No.	% de inhibición de la absorción de ^{45}Ca a 1 μM	CI_{50} nM
1	142,29	--
2	96,12	170,8
3	100	2,89
4	--	7,8

94

5	--	304
6	--	339
7	--	183
8	--	551
9	--	103
10	--	104
11	--	--
12	--	--
13	--	147
14	--	--
15	--	--
16	--	797
17	--	--
18	--	--
19	--	--
20	--	--
21	--	--
22	--	--
23	--	--
24	--	--
25	--	--
26	19,84	--
27	46,89	--
28	--	--
29	--	--
30	--	--
31	--	--
32	--	--
33	10,53	--
34	15,62	--

as

35	8,82	--
36	4,04	--
37	0,00	--
38	10,88	--
39	0,00	--
40	--	123
41	--	0,48
42	--	11,95
43	--	5,2
44	--	--
45	--	--
46	--	--
47	--	0,21
48	--	16,1
49	--	29,93
50	--	7,8
51	--	585
52	--	--
53	--	15,8
54	--	2,23
55	--	--
56	--	14,4
57	--	442
58	--	--
59	--	7,59
60	--	--
61	--	775
62	--	--
63	--	307
64	--	--

96

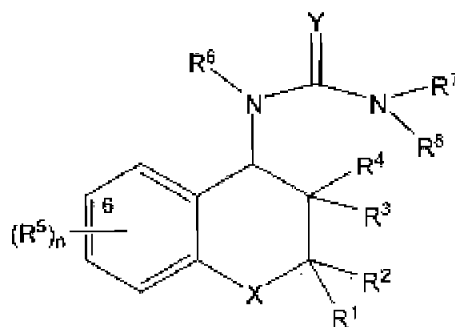
65	--	404
66	--	462
67	--	447
68	--	222
69	--	45
70	--	--
71	--	591
72	--	469
73	--	1259
74	--	917
75	--	23
76	--	--
77	--	463
78	--	--
79	--	--
80	--	49
81	--	5,2
82	--	224
83	--	c--

Aunque la presente invención se ha descrito haciendo referencia a configuraciones particulares, se entiende que estas configuraciones son solamente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. En consecuencia se entiende que numerosas modificaciones pueden hacerse a las configuraciones ilustrativas y que otros arreglos pueden considerarse sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención descrita anteriormente.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en esta solicitud se incorporan aquí como referencia en la misma extensión como si cada publicación, patente o solicitud de patente se hubiere indicado aquí específica e individualmente como referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Se reivindica un compuesto de la fórmula:



(I)

un análogo de éste, una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, un hidrato farmacéuticamente aceptable de éste, un N-óxido de éste, un tautómero de éste, un regioisómero de éste, un estereoisómero de éste, una prodroga de éste o un polimorfo de éste,

en donde

X e Y son independientemente O, $-S(O)_m$, o NR^6 ;

R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$, o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

(a) R^5 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico

sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; y

R^8 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; o

(b) R^5 y R^6 se definieron con anterioridad; y

R^7 y R^8 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ o $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$,

alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_n-R^c$, $-S(O)_m-NR^bR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^e independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^c ;

cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1 o 2; y

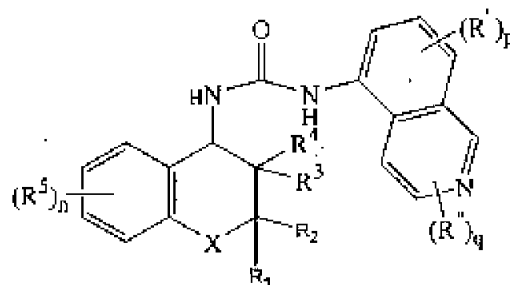
n es un entero de 0 a 4.

- 
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde cuando uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, el otro es fenilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido, o 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo sustituidos o no sustituidos.
 3. El compuesto de la Reivindicación 1 ó 2, en donde el anillo bicíclico de la fórmula I no está sustituido en la posición 6 con $-S(O)_2 NR^a R^b$ o $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$.
 4. El compuesto de la Reivindicación 1 ó 2, en donde el anillo bicíclico de la fórmula I está sustituido en la posición 6 con $-S(O)_2 NR^a R^b$ o $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$, entonces R^a es hidrógeno y R^b es metilo, y R^9 es hidrógeno y R^{10} es metilo.
 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^3 y R^4 no son $-OR^9$, cuando R^9 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo o acilo sustituido o no sustituido.
 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R^3 y R^4 no son $-OR^9$.
 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde cuando R^5 es $-NR^9 R^{10}$ y R^9 es $C(=L)-R^a$, entonces R^a es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furilo, tienilo, indolilo, pirrolidinolinilo, piperidonilo, azepanonilo o piridacinona.
 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R^1 y R^2 juntos forman un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$.
 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde ninguno de los grupos R^5 es $-S(O)_2 NR^a R^b$ o $-S(O)_2 NR^9 R^{10}$.
 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde X es O o $S(O)_m$.

11. La composición de la Reivindicación 10 en donde X es O.
12. El compuesto de la Reivindicación 10, en donde X es S.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Y es O o S.
14. La composición de la Reivindicación 13 en donde Y es O.
15. La composición de la Reivindicación 13 en donde Y es S.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R¹ y R² se unen junto al átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O y NR⁹.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R¹ y R² se unen junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo ciclobutano.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R¹ y R² junto con el carbono al cual están unidos no forman un anillo ciclopentilo o ciclohexilo.
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido o -NR⁹R¹⁰.
20. La composición de la Reivindicación 19 en donde R³ y R⁴ son hidrógeno.
21. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-20, en donde cada una de las presencias de R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, OR⁹, NR⁹R¹⁰ o S(O)_mR⁹.
22. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde cada una de las presencias de R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, y -OR⁹, en donde R⁹ es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con halógeno.
23. El compuesto de la Reivindicación 21, en donde cada una de las presencias de R⁵ es independientemente hidrógeno o halógeno.
24. El compuesto de la Reivindicación 23, en donde cada una de las presencias de R⁵ es

independientemente hidrógeno o flúor.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde n es 0.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde n es 1 y R⁵ es flúor.
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde R⁶ es hidrógeno.
28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde R⁷ es hidrógeno.
29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde R⁸ es arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo, o heterociclilo sustituido o no sustituido.
30. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ es pirrolidinil-3-ilo.
31. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ es quinolin-5-ilo.
32. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ es isoquinolin-8-ilo.
33. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ es (piridin-4-il)metilo.
34. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ es 4-trifluorometilbencilo.
35. El compuesto de la Reivindicación 29 en donde R⁸ está sustituido con un heteroarilo sustituido o no sustituido.
36. El compuesto de la Reivindicación 35 en donde R⁸ es 4-trifluorometilpiridin-2-ilo.
37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde R⁷ y R⁸ están unidos junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S.
38. El compuesto de la Reivindicación 37 en donde R⁷ y R⁸ están unidos juntos para formar piperidina.
39. Un compuesto de la fórmula



(IIb)

un análogo de éste, una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, un hidrato farmacéuticamente aceptable de éste, un N-óxido de éste, un tautómero de éste, un regioisómero de éste, un estereoisómero de éste, una prodroga de éste o un polimorfo de éste,

en donde

X es independientemente O, $-S(O)_m$, o NR^e ;

R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$, o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

cada una de las presencias de R^5 es independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

R' y R'' independientemente son hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo

sustituído o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b

tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^e independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^e;

cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1, o 2;

n es un entero de 0 a 4; y

p y q son independientemente 0, 1, 2, o 3.

40. El compuesto de la Reivindicación 39 en donde R³ y R⁴ no son -OR⁹, cuando R⁹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo o acilo sustituido o no sustituido.

41. El compuesto de la Reivindicación 39 en donde R³ y R⁴ no son -OR⁹.

42. El compuesto de la Reivindicación 39 en donde cuando R⁵ es -NR⁹R¹⁰ y R⁹ es C(=L)-R^a, entonces R^a es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, piridilo, pirimidilo,

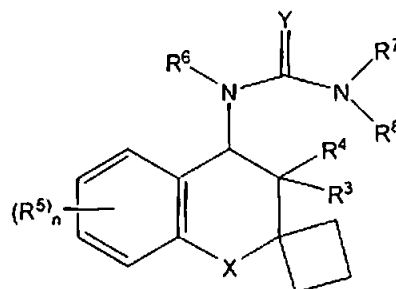
106

pirrolilo, furilo, tienilo, indolilo, pirrolidinolinilo, piperidonlilo, azepenonlilo o piridacinona.

43. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde X es O.

44. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 39-42, en donde X es S.

45. Un compuesto de la fórmula



(III)

un análogo de éste, una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, un hidrato farmacéuticamente aceptable de éste, un N-óxido de éste, un tautómero de éste, un regioisómero de éste, un estereoisómero de éste, una prodroga de éste o un polimorfo de éste,

en donde

X e Y son independientemente O, -S(O)_m, o NR^c;

R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido o -NR⁹R¹⁰, o R³ y R⁴ forman juntos un grupo oxo;

(a) R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, -OR⁹, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico

102
sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; y

R^8 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; o

(b) R^5 y R^6 se definieron con anterioridad; y

R^7 y R^8 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ o $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$,

198

alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^c independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^e ;

cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1, o 2; y

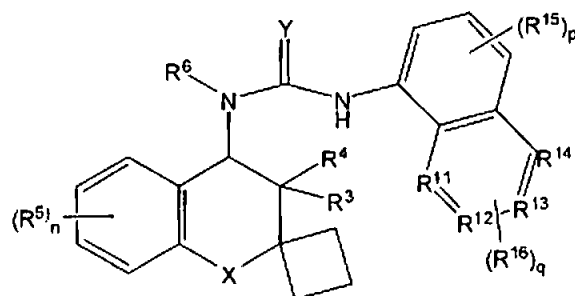
n es un entero de 0 a 4.

109

46. El compuesto de la Reivindicación 45, en donde X es O.
47. El compuesto de la Reivindicación 45, en donde X es S.
48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-47, en donde Y es O.
49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-48, en donde R⁸ es un quinolinilo o isoquinolinilo sustituido o no sustituido.
50. El compuesto de la Reivindicación 49, en donde el grupo quinolinilo o isoquinolinilo está unido a la estructura principal del compuesto en una posición sobre el anillo cíclico con solamente carbono.
51. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 45-50, en donde cuando uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, el otro no es fenilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido, o 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo sustituidos o no sustituidos.
52. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 45-51, en donde el anillo bicíclico en la fórmula I no está sustituido en la posición 6 con -S(O)₂ NR^aR^b o -S(O)₂ NR⁹R¹⁰.
53. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 45-51, en donde cuando el anillo bicíclico en la fórmula I está sustituido en la posición 6 con -S(O)₂NR^aR^b o -S(O)₂NR⁹R¹⁰, entonces R^a es hidrógeno y R^b es metilo, y R⁹ es hidrógeno y R¹⁰ es metilo.
54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53, en donde R³ y R⁴ no son -OR⁹, cuando R⁹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo o acilo sustituido o no sustituido.
55. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53, en donde R³ y R⁴ no son -OR⁹.
56. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 45-53, en donde cuando R⁵ es -NR⁹R¹⁰ y R⁹ es C(=L)-R^a, entonces R^a es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furilo, tienilo, indolilo, pirrolidinolinilo, piperidonilo,

azepanonilo o piridacinona.

57. Un compuesto de la fórmula



(IV)

un análogo de éste, una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, un hidrato farmacéuticamente aceptable de éste, un N-óxido de éste, un tautómero de éste, un regioisómero de éste, un estereoisómero de éste, una prodroga de éste o un polimorfo de éste,

en donde

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$, o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

cada una de las presencias de R^5 independientemente es hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, o $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^6 es independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ o $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

uno de $R^{11}-R^{14}$ es N y los otros grupos $R^{11}-R^{14}$ son CH o CR^a ;

cada una de las presencias de R^{15} y R^{16} independientemente es hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$.

112

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^e independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^e ;

cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1, o 2;

n es un entero de 0 a 4; y

p y q son independientemente 0, 1, 2, o 3.

58. El compuesto de la Reivindicación 57, en donde X es O.
59. El compuesto de la Reivindicación 57, en donde X es S.
60. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en donde Y es O.
61. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en donde R^3 y R^4 no son $-OR^9$, cuando R^9 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo o acilo sustituido o no sustituido.
62. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en donde R^3 y R^4 no son $-OR^9$,
63. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en donde cuando R^5 es $-NR^9R^{10}$ y R^9 es $C(=L)-R^a$, entonces R^a es fenilo sustituido o no sustituido, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, furilo, tienilo, indolilo, pirrolidinolinilo, piperidonlilo, azepenonlilo o piridacinona.
64. Un compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:
 - (±)1-{3,4-Dihidro-1'-(metilo)espiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-piperidin]-4-il}-3-(isoquinolin-5-il)urea.
 - (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahidroespiro-[2H-1-benzopirano-2,4'-pirano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.
 - (±)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.
 - (+)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.
 - (-)1-(3,4-Dihidro-espiro-[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

114

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea.

(+) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-oxoisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-3-ilmetilo)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-2-ilmetilo)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metil-1H-indazol-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-tert-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea.

6/1

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-[5-(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il]urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-acetil-1H-indazol-5-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(tieno[2,3-c]piridin-3-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-([5-(4-bromofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4,6-dimetilopirimidin-2-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea.

(±)1-(3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(2-furilmetilo)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(quinolin-5-il) urea.

(±)1-(3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-8-il) urea.

1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea.

1-((R)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea.

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((R)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea.

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-((S)-1-(4-trifluorometilopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)urea.

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(piridin-4-il)metilo urea.

1-((S)-3,4-Dihidroespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(4-trifluorometilobencil)urea.

N-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilpiperidin-1-carboxamida.

N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetraidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea.

N-2,1,3-benzotiadiazol-4-il-N'-3,3',4,4'-tetraidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea.

N'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-il)-N-3,3',4,4'-tetraidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-ilurea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(+) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(-) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-idroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-hidroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-7-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

1-(6,8-Difluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(8-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metoxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(7-Ciclopentiloxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) Sal de cloridrato de 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-metiloaminosulfonil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(7-Difluorometoxi-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(8-Ciano-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-

(isoquinolin-5-il)urea.

(+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-8-idroxi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-8-difluorometoksi-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(-) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6,8-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihidro-7-metiloespiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6,7-Dicloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-7-metil-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-cloroisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(8-

119

cloroisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(3-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-fluoro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(1-metiloisoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(6-Amino-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(7-Cloro-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-Dihidro-6-nitro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

N'-isoquinolin-5-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-iltiurea.

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotipirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(1,1-dioxo-3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzotipirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)urea.

(±) 1-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopirano-2,1'-ciclobutano]-4-il)-3-(isoquinolin-5-il)tiurea.

N'-isoquinolin-8-il-N-3,3',4,4'-tetrahidro-2'H-espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]-4-

ilitiourca,

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

65. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la sal es (a) una sal de adición de ácido inorgánico seleccionada de clorhidrato, sulfato, fosfato y nitrato, o (b) una sal de adición de ácido orgánico seleccionada de acetato, oxalato, maleato, tartrato, citrato, mesilato, succinato y cinamato.

66. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

67. La composición farmacéutica según la Reivindicación 66, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o diluyente.

68. Un método para la prevención, aliviar o tratar una enfermedad, trastorno o síndrome mediado por receptor vaniloide en un sujeto en necesidad de éste administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

69. El método según la Reivindicación 68, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome mediado por receptor vaniloide es un dolor o enfermedad, trastorno o síndrome inflamatorio mediado por el receptor vaniloide 1 (VR1),

70. El método según la Reivindicación 68, en donde la enfermedad, trastorno o síndrome se selecciona del grupo que consiste en dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor dental, dolor relacionado con el cáncer, dolor cardíaco que surge debido a un miocardio isquémico, dolor debido a migraña, artralgia, neuropatías, neuralgia, neuralgia trigémina, lesión nerviosa, neuropatía diabética, neurodegeneración, retinopatía, trastorno cutáneo neurótico, accidente cerebrovascular, hipersensibilidad de la vejiga urinaria, incontinencia urinaria, vulvodinia, trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, enteritis, ileitis, úlcera duodenal estomacal, enfermedad intestinal

20

121

inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria tales como pancreatitis, un trastorno respiratorio tales como rinitis alérgica y no alérgica, asma o enfermedad pulmonar con obstrucción crónica, irritación cutánea, ocular o de la mucosa, dermatitis, condiciones pruríticas tales como prurito urémico, aumento de la fiebre, retinopatía, espasmos musculares, emesis, discinesias, depresión, enfermedad de Huntington, déficit de memoria, función restringida cerebral, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia, artritis, osteoartritis, diabetes, obesidad, urticaria, queratosis actínica, queratoacantoma, alopecia, enfermedad de Menière, tinnitus, hiperacusia, trastornos de la ansiedad e hiperplasia benigna de la próstata.

71. Un método de tratamiento del dolor en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

72. El método de la reivindicación 71, en donde el dolor es dolor agudo.

73. El método de la reivindicación 71, en donde el dolor es dolor crónico.

74. El método de la reivindicación 71, en donde el dolor es dolor postoperatorio.

75. Un método de tratamiento del dolor neuropático en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

76. Un método de tratamiento de incontinencia urinaria en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

77. Un método de tratamiento de colitis ulcerativa en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

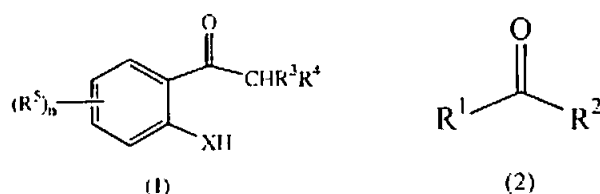
78. Un método de tratamiento del asma en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

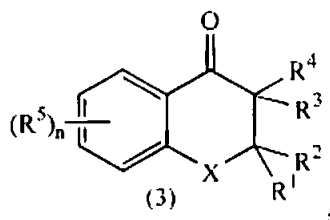
79. Un método de tratamiento de inflamación en un sujeto en necesidad de éste que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las Reivindicaciones 1-65.

80. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, en donde dicho proceso comprende los pasos de:

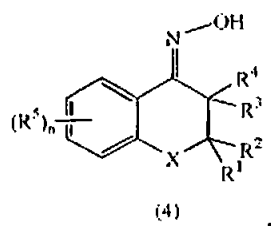
(a) reacción del compuesto de fórmula (1) con una cetona de fórmula (2)



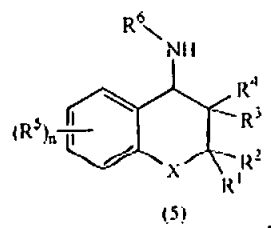
para formar un compuesto de fórmula (3)



(b) conversión del compuesto de fórmula (3) a un compuesto de fórmula (4)



(c) reducción del compuesto de fórmula (4) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (5)

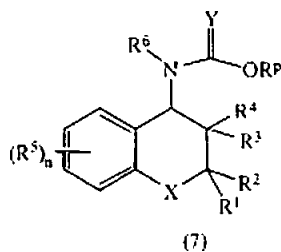


(d) reacción del compuesto de fórmula (5) con un compuesto de fórmula (6), en donde X^2 es un grupo saliente y R^p es hidrógeno, alquilo o arilo,

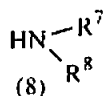


(6)

para formar un compuesto de fórmula (7)



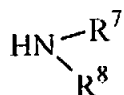
(e) reacción del compuesto de fórmula (7) con un compuesto de fórmula (8)



para formar el compuesto de la Reivindicación 1.

81. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, en donde dicho proceso comprende los pasos de:

(a) reacción de una amina de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (6), en donde X^2 es un grupo saliente y R^p es hidrógeno, alquilo o arilo,

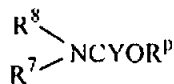


(8)



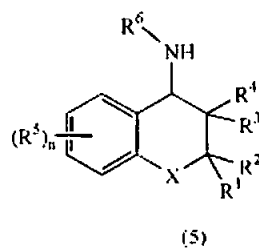
(6)

para formar un compuesto de fórmula (9)



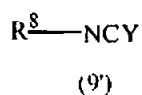
(9)

(b) reacción del compuesto de fórmula (9) con un compuesto de fórmula (5)

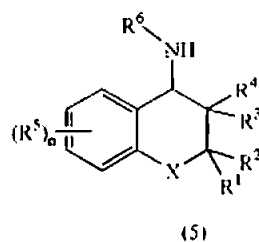


para formar el compuesto de la Reivindicación 1.

82. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, en donde dicho proceso comprende el paso de reacción del compuesto de fórmula (9')

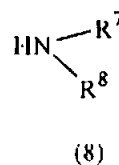
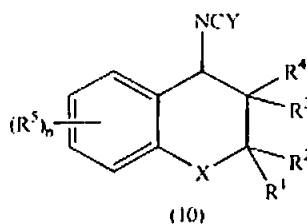


con un compuesto de fórmula (5)



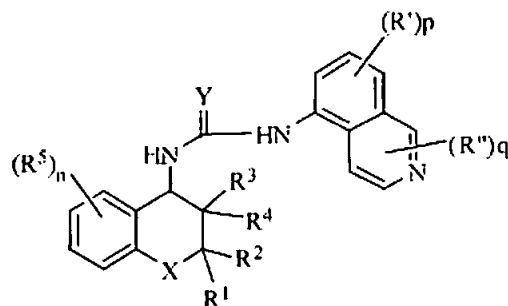
para formar el compuesto de la Reivindicación 1.

83. Un proceso para la elaboración de un compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^6 es hidrógeno, en donde dicho proceso comprende el paso de reacción de una amina de fórmula (10) con un compuesto de fórmula (8)



para formar un compuesto de la Reivindicación 1.

84. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula:



(II)

en donde

X e Y son independientemente O, $-S(O)_m$, o NR^c ;

R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$, o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

cada una de las presencias de R^5 es independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

R' y R'' independientemente son hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no

125

sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ o $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

28

129

cada una de las presencias de R^c y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^e o S;

cada una de las presencias de R^e independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^e ;

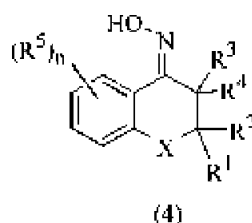
cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1 ó 2;

n es un entero de 0 a 4; y

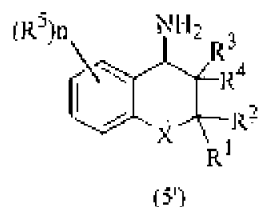
p y q son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

el proceso comprende los pasos de:

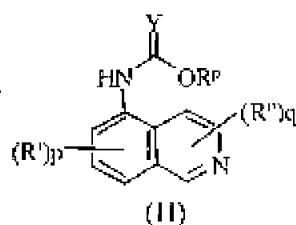
(a) reducción de un compuesto de fórmula (4)



para formar una amina de fórmula (5')

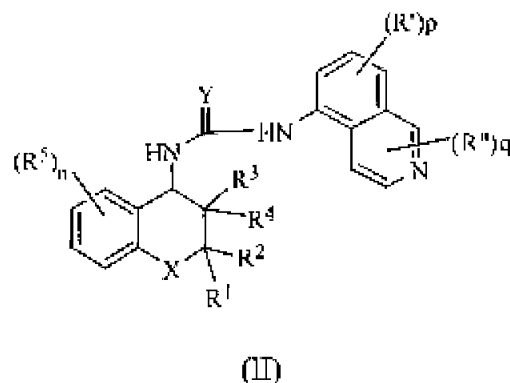


(b) reacción de la amina de fórmula (5') con un compuesto de fórmula (11)



en donde R^p es hidrógeno, alquilo o arilo, para formar un compuesto de fórmula II,

85. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula:



en donde

X e Y son independientemente O, $-S(O)_m$, o NR^c ;

R^1 y R^2 se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, NR^9 o $S(O)_m$;

R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido o $-NR^9R^{10}$, o R^3 y R^4 forman juntos un grupo oxo;

cada una de las presencias de R^5 es independientemente hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, $-OR^9$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido,

29

alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

R^9 y R^{10} independientemente son hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, o $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

cada una de las presencias de R^9 y R^{10} puede ser la misma o diferente y es independientemente hidrógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, o R^9 y R^{10} se unen juntos para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente hasta dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^a y R^b es independientemente hidrógeno, $-OR^c$, $-SR^c$,

alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, o un grupo de protección, o R^a y R^b tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos se juntan para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^b y R^d independientemente es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o un grupo de protección, o R^c y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo cíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual puede incluir opcionalmente por lo menos dos heteroátomos seleccionados de O, NR^c o S;

cada una de las presencias de R^c independientemente es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada una de las presencias de L es independientemente O, S, o NR^c ;

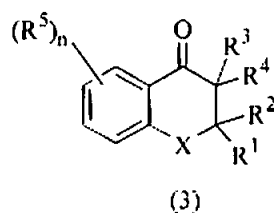
cada una de las presencias de m es independientemente 0, 1, o 2;

n es un entero de 0 a 4; y

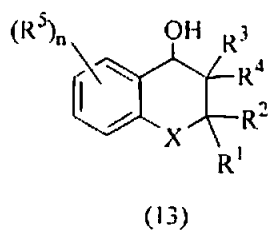
p y q son independientemente 0, 1, 2, o 3,

el proceso comprende los pasos de:

(a) reducción de un compuesto de fórmula (3)



para formar un compuesto de fórmula (13)

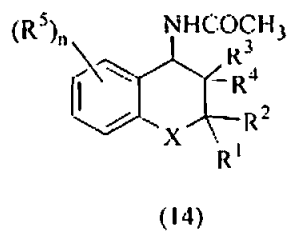


(b) reacción del compuesto de fórmula (13) con un compuesto de fórmula (6'),
donde X' es un grupo saliente



(6')

para formar un compuesto de fórmula (14)



(c) hidrolizar el compuesto de fórmula (14) con una base para formar un compuesto
de fórmula (15)



Resumen

La presente invención está relacionada con derivados benzofusionados sustituidos, que pueden utilizarse como ligandos del receptor vaniloide, con métodos de tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por receptores vaniloide utilizando estos, y procesos para su elaboración.

134

SUBSTITUTED BENZOFUSED DERIVATIVES AND THEIR USE AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

This application claims the benefit of Indian Provisional Patent Application Nos. 1269/MUM/2005, filed October 7, 2005, and 996/MUM/2006, filed June 26, 2006, and U.S. Provisional Patent Application Nos. 60/730,660, filed October 26, 2005, and 60/807,205, filed July 13, 2006, all of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Field of the Invention

The present invention relates to substituted benzofused derivatives, which can be used as vanilloid receptor ligands, methods of treating diseases, conditions and/or disorders modulated by vanilloid receptors with them, and processes for preparing them.

Background of the Invention

Pain is the most common symptom for which patients seek medical advice and treatment. Pain can be acute or chronic. While acute pain is usually self-limiting, chronic pain persists for 3 months or longer and can lead to significant changes in a patient's personality, lifestyle, functional ability and overall quality of life (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 106-107, J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed., 1996). The sensation of pain can be triggered by any number of physical or chemical stimuli and the sensory neurons which mediate the response to these harmful stimuli are known as "nociceptors". Nociceptors are primary sensory afferent (C and Aδ fibers) neurons that are activated by a wide variety of noxious stimuli including chemical, mechanical, thermal, and proton (pH <6) modalities.

Moreover, chronic pain can be classified as either nociceptive or neuropathic. Nociceptive pain includes tissue injury-induced pain and inflammatory pain such as that associated with arthritis. Neuropathic pain is caused by damage to the sensory nerves of the peripheral or central nervous system and is maintained by aberrant somatosensory processing. There is a large body of evidence relating activity at vanilloid receptors (VR1) (V. Di Marzo *et al.*, Current Opinion in Neurobiology 12: 372-379, 2002) to pain processing.

The lipophilic vanilloid, Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamides; CAP) is known to stimulate pain pathways through the release of a variety of sensory afferent neurotransmitters via a specific cell surface capsaicin receptor, cloned as the first vanilloid receptor (VR1 now

CONFIRMATION COPY

15

known as TRPV1) (Caterina MJ, *et al.*, Science, Apr 14; 288 (5464): 306-13, 2000). Capsaicin is the main pungent component in hot pepper. Hot pepper has been used historically not only as a spice, but also as a traditional medicine in the treatment of gastric disorders orally, and applied locally for the relief of pain and inflammation. CAP has a wide spectrum of biological actions and not only exhibits effects on the cardiovascular and respiratory systems, but also induces pain and irritancy on local application. CAP, however, after such induction of pain induces desensitization, both to CAP itself and also to other noxious stimuli, thereby stopping the pain. The intradermal administration of capsaicin is characterized by an initial burning or hot sensation followed by a prolonged period of analgesia. The analgesic component of VR1 receptor activation is thought to be mediated by a capsaicin-induced desensitization of the primary sensory afferent terminal. Based on this property, CAP and its analogues such as olvanil, nuvanil, DA-5018, SDZ-249482, and resiniferatoxin are either used or are under development as analgesic agents or therapeutic agents for urinary incontinence or skin disorders (Wriggworth and Walpole, *Drugs of the Future*, 23: pp 531-538, 1998).

VR1 is widely expressed in non-neuronal tissues in various organ systems, and the functional roles of VR1 in various systems are not properly understood at this time. An increasing number of animal studies have revealed the possible involvement of VR1 receptors in a number of pathologies. Based on this information VR1 is now being considered as a molecular target for various indications such as migraine, arthralgia, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, Huntington's disease, memory deficits, restricted brain function, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia, urinary bladder hypersensitivity, urinary incontinence, vulvodynia, pruritic conditions such as uremic pruritus, irritable bowel syndrome including gastro-esophageal reflux disease, enteritis, ileitis, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease including Crohn's disease, celiac disease and inflammatory diseases such as pancreatitis, and in respiratory disorders such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, dermatitis, and in non specific disorders such as fervescence, retinopathy, muscle spasms, emesis, dyskinesias and depression. Specifically VR1 antagonists are likely to be useful in multiple sub-types of pain such as acute, chronic, neuropathic pain or post-operative pain, as well as in pain due to neuralgia (e.g., post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, and in pain due to diabetic

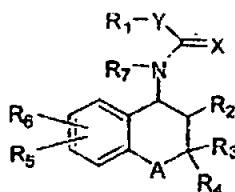
136

neuropathy, dental pain as well as cancer pain. Additionally, VR1 antagonists will also prove useful in the treatment of inflammatory pain conditions such as arthritis or osteoarthritis. VR1 antagonists hold potential benefit in diabetes, obesity, urticaria, actinic keratosis, keratocanthoma, alopecia, Meniere's disease, tinnitus, hyperacusis and anxiety disorders.

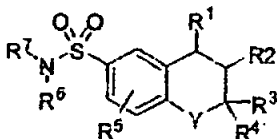
One class of natural and synthetic compounds that modulate the function of vanilloid Receptor (VR1) have been characterized by the presence of a vanillyl (4-hydroxy 3-methoxybenzyl) group or a functionally equivalent group and the same have been widely studied and is extensively reviewed by Szallasi and Blumberg (The Am. Soc. for Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 51, No. 2, 1999).

Various vanilloid agonists and antagonists have been developed for the treatment of pain; the agonists work through desensitizing the receptor while antagonists block its stimulation by (patho) physiological ligands. The first antagonist Capsazepine was developed by Novartis. There are other VR1 antagonists, which are at the preclinical stage, for example, Amore Pacific's PAC-20030, Neurogen's BCTC, Abbott's A-425619 and Amgen's AMG-9810.

European Publication No. 0 462 761 discloses certain fused compounds having the formula:



which are potassium channel activators and a method of using them as antiischemic and/or anti-arrhythmic agents. PCT Publication No. WO 2005/075463 describes certain benzopyran derivatives as potassium channel activators. European Patent Publication No. 0 587 180 discloses certain benzofused derivatives for use in the treatment of ischemic conditions and arrhythmia. European Patent Publication No. 0 747 374 discloses compounds having the formula:



as potassium channel activators. PCT Publication No. WO 98/045542 discloses chroman derivatives for the treatment of cardiac insufficiency.

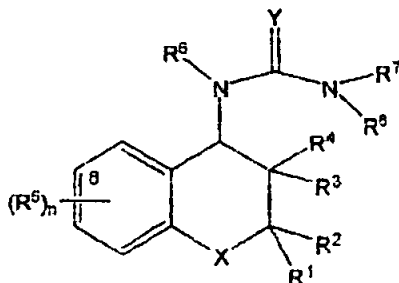
13X

PCT Publication No. WO 2003/080578 discloses heteroaromatic ureas as vanilloid receptor (VR1) modulators, in particular antagonists, for treating pain and/or inflammation. PCT Publication No. WO 2005/007652 describes substituted quinolin-4-yl-amine analogues useful in the treatment of conditions related to capsaicin receptor activation. PCT Publication No. WO 05/009977 discloses substituted pyrimidinyl-4-yl-amine analogues used to modulate vanilloid receptor activity. Other vanilloid receptor modulating compounds are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,933,311 and 6,939,891; and PCT Publication Nos. WO 02/08221, 02/16317, 02/16318, 02/16319, 04/035533, 04/103281, 04/108133 and 04/111009.

In efforts to discover better analgesics for the treatment of both acute and chronic pain, and to develop treatments for various neuropathic pain states, there still exists a need for a more effective and safe therapeutic treatment of diseases, conditions and/or disorders modulated by vanilloid receptors.

Summary of the Invention

The present invention provides vanilloid receptor ligands of the formula:



(I)

analogous thereof, pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable solvates thereof, pharmaceutically acceptable hydrates thereof, N-oxides thereof, tautomers thereof, regioisomers thereof, stereoisomers thereof, prodrugs thereof and polymorphs thereof, wherein:

X and Y are independently O, S(O)_m, or NR^c;

R¹ and R² are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m;

MS

R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl or $-NR^9R^{10}$, or R^3 and R^4 together form an oxo group;

(a) R^5 , R^6 and R^7 are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; and

R^8 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; or

(b) R^5 and R^6 are as defined above; and

R^7 and R^8 are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include up to two heteroatoms selected from O, NR^9 or S;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, $-OR^a$, $-SR^a$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an

139

optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, -OR^c, -SR^c, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -C(=L)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)NR^eR^d, -S(O)_m-R^c, -S(O)_m-NR^eR^d, -NR^eR^d, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e;

each occurrence of m is independently 0, 1, or 2; and

n is an integer from 0 to 4.

According to one embodiment, the compound meets one or more of criteria (1)-(4) below.

(1) when one of R^a and R^b is hydrogen, the other is not substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted thienyl or substituted or unsubstituted 2-, 3- or 4-pyridyl;

140

(2) (a) the bicyclic ring in formula I is not substituted at the 6-position with -S(O)₂NR^aR^b or -S(O)₂NR⁹R¹⁰, or

(b) when the the bicyclic ring in formula I is substituted at the 6-position with -S(O)₂NR^aR^b or -S(O)₂NR⁹R¹⁰, then R^a is hydrogen and R^b is methyl, and R⁹ is hydrogen and R¹⁰ is methyl;

(3) (a) R³ and R⁴ are not -OR⁹, when R⁹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, or acyl,

(b) R³ and R⁴ are not -OR⁹, or

(c) when R⁵ is -NR⁹R¹⁰ and R⁹ is C(=L)-R^a, then R^a is not substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrrolidinolyl, piperidinyl, azepencolyl, or pyridazinone; and

(4) R¹ and R² together form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m.

According to one preferred embodiment, the compound meets all of criteria (1)-(4) above. According to another preferred embodiment, the compound meets criteria (4).

According to another embodiment, none of the R⁵ groups are -S(O)₂NR^aR^b or -S(O)₂NR⁹R¹⁰.

These compounds may include one or more of the following embodiments.

For example, X can be O or S(O)_m, [wherein m can be 0 or 2]; R¹ and R² together may form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatom(s) selected from O, NR⁹ or S(O)_m; R³, R⁴, R⁶ and R⁷ can be hydrogen; in each occurrence R⁵ can be independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, substituted or unsubstituted alkyl, OR⁹, NR⁹R¹⁰ or S(O)_mR⁹; R⁸ can be heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl or arylalkyl; further, R⁷ and R⁸, together with the nitrogen atom to which they are attached, may form a saturated or unsaturated C₃-C₇ cyclic ring which may optionally contain one or more heteroatom(s); and Y can be O or S.

A preferred compound of formula (I) is where X is O.

Another preferred compound of formula (I) is where X is S.

Further preferred is a compound of formula (I) where Y is O.

149

Further preferred is a compound of formula (I) where R^1 and R^2 are joined together with the carbon atom to which they are bound to form an optionally substituted 3 to 7 member saturated cyclic ring, which may optionally include a heteroatom selected from O and NR⁹.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^1 and R^2 are joined together with the carbon atom to which they are bound to form a cyclobutane ring.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl or -NR⁹R¹⁰.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^3 and R^4 are hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where each occurrence of R^5 is selected from hydrogen, halogen, unsubstituted alkyl (e.g., methyl) and -OR⁹ (where R^9 is unsubstituted alkyl or alkyl substituted with halogen) (e.g., -OCH₃ or -OCHF₂).

Further preferred is a compound of formula (I) where R^5 is hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^6 is hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^7 is hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and R^7 are hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^1 and R^2 are joined together to form a cyclobutyl ring, and R^3 - R^7 are hydrogen.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted or unsubstituted heterocyclyl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is pyrrolidinyl-3-yl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is quinolin-5-yl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is isoquinolin-8-yl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is (pyridin-4-yl)methyl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is 4-trifluoromethylbenzyl.

Further preferred is a compound of formula (I) where R^8 is substituted with a substituted or unsubstituted heteroaryl, such as 4-trifluoromethylpyridin-2-yl.

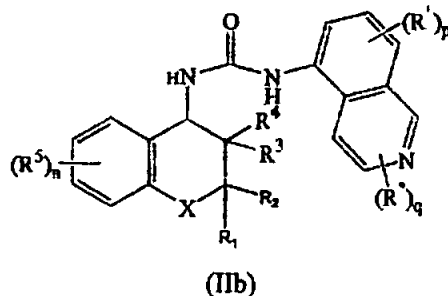
Further preferred is a compound of formula (I) where R^7 and R^8 are joined together with the nitrogen atom to which they are bound to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR^c or S;

2
14

Further preferred is a compound of formula (I) where R^7 and R^8 are combined to form piperidine.

According to one embodiment, R^1 and R^2 together with the carbon atom to which they are bound do not form a cyclopentyl or cyclohexyl ring.

According to one preferred embodiment, the vanilloid receptor ligands have the formula:



wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined above;

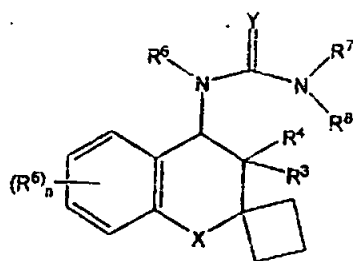
R' and R'' are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

p and q are independently 0, 1, 2, or 3,

and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable solvates thereof, hydrates thereof, N-oxides thereof, tautomers thereof, stereoisomers thereof, prodrugs thereof and polymorphs thereof. X is preferably O or S. According to one embodiment, X is O.

According to another embodiment, the compound of formula IIb meets the criteria (3) mentioned above.

According to another preferred embodiment, the VR1 receptor ligands of the invention have the formula:

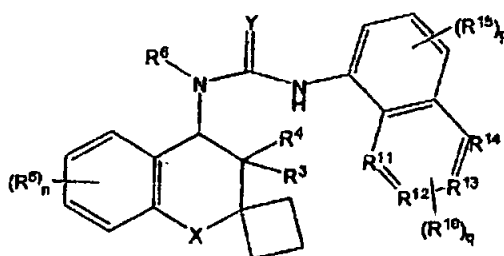


(III)

wherein X, Y, R^3 - R^8 , and n are as defined above, and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable solvates thereof, hydrates thereof, N-oxides thereof, tautomers thereof, stereoisomers thereof, prodrugs thereof and polymorphs thereof. X and Y are preferably O. R^8 is preferably a substituted or unsubstituted quinolinyl or isoquinolinyl. More preferably, the quinolinyl or isoquinolinyl group is attached to the main structure of the compound at a position on the carbon-only cyclic ring. X is preferably O or S. According to one embodiment, X is O. Y is preferably O.

According to one embodiment, the compound of formula III meets the criteria (1), (2) or (3) mentioned above, or any combination thereof.

According to a more preferred embodiment, the VR1 receptor ligands of the invention have the formula:



(IV)

wherein:

- X, Y, R^3 , R^4 , R^6 , R^9 , R^{10} , n, p, and q are as defined above;
- one of R^{11} - R^{14} is N and the remaining R^{11} - R^{14} groups are CH or CR^a ;
- each occurrence of R^5 is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl,

144

substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, or $-C(O)NR^9R^{10}$; and

each occurrence of R^{15} and R^{16} is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$; and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutically acceptable solvates thereof, hydrates thereof, N-oxides thereof, tautomers thereof, stereoisomers thereof, prodrugs thereof and polymorphs thereof. X is preferably O or S. According to one embodiment, X is O. Y is preferably O.

According to one embodiment, the compound of formula IV meets the criteria (3) mentioned above.

Representative compounds of the present invention include those specified below and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, N-oxides, stereoisomers, tautomers, prodrugs or polymorphs thereof. The present invention should not be construed to be limited to them.

(±)1-(3,4-Dihydro-1'-(methyl)spiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea (Compound No. 1),

(±)1-(2',3',4',5',6'-Hexahydrospiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-pyran]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea (Compound No. 2),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 3),

145

(+)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 4),

(-)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 5),

(±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 6),

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 7),

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 8),

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 9),

(+) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 10),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmethyl)urea (Compound No. 11),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)urea (Compound No. 12),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea (Compound No. 13),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea (Compound No. 14),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)urea (Compound No. 15),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urea (Compound No. 16),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)urea (Compound No. 17),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-tert-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea (Compound No. 18),

146

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-bromophenyl-1,3-thiazol-2-yl)urea (Compound No. 19),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urea (Compound No. 20),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-acetyl-1H-indazol-5-yl)urea (Compound No. 21),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(thieno[2,3-c]pyridine-3-yl)urea (Compound No. 22),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-([5-(4-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-)urea (Compound No. 23),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)urea (Compound No. 24),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)urea (Compound No. 25),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea (Compound No. 26),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-furylmethyl)urea (Compound No. 27),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(quinolin-5-yl) urea (Compound No. 28),

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-8-yl) urea (Compound No. 29),

1-((R)-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea (Compound No. 30),

1-((R)-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea (Compound No. 31),

1-((S)-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea (Compound No. 32),

1-((S)-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea (Compound No. 33),

147

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)methyl urea (Compound No. 34),

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(4-trifluoromethylbenzyl)urea (Compound No. 35),

N-3,4-dihydrospiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylpiperidine-1-carboxamide (Compound No. 36),

N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea) (Compound No. 37),

N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea) (Compound No. 38),

N'-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N'-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea) (Compound No. 39),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 40),

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 41),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 42),

(+) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 43),

(-) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 44),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 45),

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 46),

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 47),

148

1-(6,8-Difluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 48),

(±) 1-(8-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 49),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 50),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 51),

(±) 1-(6-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 52),

(±) 1-(7-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 53),

(±) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea. Hydrochloride salt (Compound No. 54),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methylaminesulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 55),

(±) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 56),

(±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 57),

(±) 1-(8-Cyano-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 58),

(+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 59),

(-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 60),

(±) 1-(3,4-Dihydro-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 61),

(±) 1-(3,4-Dihydro-8-difluoromethoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 62),

149

- (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 63),
- (-) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 64),
- (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 65),
- (±) 1-(6,8-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 66),
- (±) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-7-methylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 67),
- (±) 1-(6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 68),
- (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-7-methylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 69),
- (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 70),
- (±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 71),
- (±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 72),
- (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 73),
- (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 74),
- (±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 75),
- (±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 76),
- (±) 1-(6-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 77),

151

(±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 78),

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 79),

N'-isoquinolin-5-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea (N'-isoquinolin-5-yl-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea) (Compound No. 80),

(±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 81),

(±) 1-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (Compound No. 82), and

N'-isoquinolin-8-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea (N'-isoquinolin-8-yl-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea) (Compound No. 83).

Also provided herein is a pharmaceutical composition comprising one or more of the aforementioned compounds together with one or more pharmaceutically acceptable excipients (such as a pharmaceutically acceptable carrier or diluent). Preferably, the pharmaceutical composition comprises a therapeutically effective amount of one or more compounds of the present invention. One or more compounds of the present invention may be diluted with carriers or enclosed within a carrier, which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container.

Also provided herein is a method for preventing, ameliorating or treating a disease, disorder or syndrome mediated by vanilloid receptors (such as VR1) in a subject in need thereof by administering to the subject a therapeutically effective amount of one or more compounds of the present invention or a pharmaceutical composition of the present invention. Non-limiting examples of diseases, disorders and syndromes which can be mediated by vanilloid receptor 1 (VR1) include (1) migraine, (2) arthralgia, (3) diabetic neuropathy, (4) neurodegeneration, (5) neurotic skin disorder, (6) stroke, (7) cardiac pain arising from an ischemic myocardium, (8) Huntington's disease, (9) memory deficits, (10) restricted brain function, (11) amyotrophic lateral sclerosis (ALS), (12) dementia, (13) urinary bladder hypersensitiveness, (14) urinary incontinence, (15) vulvodynia, (16) pruritic conditions such as uremic pruritus, (17) irritable bowel syndrome including gastro-esophageal reflux disease, (18) enteritis, (19) ileitis, (20)

5
stomach-duodenal ulcer, (21) inflammatory bowel disease including Crohn's disease, (22) celiac disease, (23) inflammatory diseases (such as pancreatitis), (24) respiratory disorders such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), (25) irritation of skin, eye or mucous membrane, (26) dermatitis, (27) fervescence, (28) retinopathy, (29) muscle spasms, (30) emesis, (31) dyskinesias, (32) depression, (33) pain such as acute, chronic, neuropathic pain or post-operative pain, (34) pain due to neuralgia or trigeminal neuralgia, (35) pain due to diabetic neuropathy, (36) dental pain, (37) cancer pain, (38) arthritis, (39) osteoarthritis, (40) diabetes, (41) obesity, (42) urticaria, (43) actinic keratosis, (44) keratocanthoma, (45) alopecia, (46) Meniere's disease, (47) tinnitus, (48) hyperacusis, (49) anxiety disorders and (50) benign prostate hyperplasia. According to one preferred embodiment, the compounds of the present invention are administered to treat acute or chronic pain or neuropathic pain.

Also provided herein are processes for preparing compounds described herein.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides substituted benzofused derivatives, which can be used as vanilloid receptor ligands, and processes for the synthesis of these compounds. Pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, enantiomers, diastereomers, polymorphs of these compounds having the same type of activity are also provided. Pharmaceutical compositions containing the described compounds together with pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents, which can be used for the treatment of diseases, condition and/or disorders mediated by vanilloid receptors (such as VR1) are further provided.

Definitions

The term "alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical consisting solely of carbon and hydrogen atoms, containing no unsaturation, having from one to eight carbon atoms, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond, e.g., methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl, and 1,1-dimethylethyl (t-butyl). The term "C₁₋₆ alkyl" refers to an alkyl chain having 1 to 6 carbon atoms.

The term "alkenyl" refers to an aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon double bond and which may be a straight or branched chain having 2 to about 10 carbon atoms,

151

e.g., ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, and 2-butenyl.

The term "alkynyl" refers to a straight or branched chain hydrocarbyl radical having at least one carbon-carbon triple bond, and having 2 to about 12 carbon atoms (with radicals having 2 to about 10 carbon atoms being preferred), e.g., ethynyl, propynyl, and butynyl.

The term "alkoxy" denotes an alkyl group attached via an oxygen linkage to the rest of the molecule. Representative examples of such groups are $-OCH_3$ and $-OC_2H_5$.

The term "cycloalkyl" denotes a non-aromatic mono or multicyclic ring system of 3 to about 12 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Examples of multicyclic cycloalkyl groups include, but are not limited to, perhydronaphthyl, adamantyl and norbornyl groups, bridged cyclic groups or spirobicyclic groups, e.g., spiro (4,4) non-2-yl.

The term "cycloalkylalkyl" refers to a cyclic ring-containing radical having 3 to about 8 carbon atoms directly attached to an alkyl group. The cycloalkylalkyl group may be attached to the main structure at any carbon atom in the alkyl group that results in the creation of a stable structure. Non-limiting examples of such groups include cyclopropylmethyl, cyclobutylethyl, and cyclopentylethyl.

The term "cycloalkenyl" refers to a cyclic ring-containing radical having 3 to about 8 carbon atoms with at least one carbon-carbon double bond, such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, and cyclopentenyl.

The term "aryl" refers to an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, and biphenyl.

The term "arylalkyl" refers to an aryl group as defined above directly bonded to an alkyl group as defined above, e.g., $-CH_2C_6H_5$ and $-C_2H_5C_6H_5$.

The term "heterocyclic ring" refers to a stable 3- to 15-membered ring radical which consists of carbon atoms and from one to five heteroatoms selected from nitrogen, phosphorus, oxygen and sulfur. For purposes of this invention, the heterocyclic ring radical may be a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system, which may include fused, bridged or spiro ring systems, and the nitrogen, phosphorus, carbon, oxygen or sulfur atoms in the heterocyclic ring radical may be optionally oxidized to various oxidation states. In addition, the nitrogen atom may be optionally quaternized; and the ring radical may be partially or fully saturated (i.e., heterocyclic or heteroaryl). Examples of such heterocyclic ring radicals include, but are not

13

limited to, azetidiny, acridiny, benzodioxoly, benzodioxanyl, benzofumny, carbazoly, cinnoliny, dioxolany, indoliziny, naphthyridiny, perhydroazepiny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxaziny, phthalaziny, pyridy, pteridiny, puriny, quinazoliny, quinoxaliny, quinoliny, isoquinoliny, tetrazoy, imidazol, tetrahydroisouinol, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxoazepiny, azepiny, pyrroly, 4-piperidony, pyrrolidiny, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, oxazol, oxazoliny, oxasolidiny, triazol, indany, isoxazol, isoxasolidiny, morpholiny, thiazol, thiazoliny, thiazolidiny, isothiazol, quinuclidiny, isothiazolidiny, indoly, isoindoly, indoliny, isoindoliny, octahydroindoly, octahydroisoindoly, quinoly, isoquinoly, decahydroisoquinoly, benzimidazol, thiadiazol, benzopyrany, benzothiazol, benzooxazol, fury, tetrahydrofury, tetrahydropyrany, thieny, benzothieny, thiamorpholiny, thiamorpholiny sulfide, thiamorpholiny sulfone, dioxaphospholany, oxadiazol, chromany, and isochromany). The heterocyclic ring radical may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom that results in the creation of a stable structure.

The term "heterocyclyl" refers to a heterocyclic ring radical as defined above. The heterocyclyl ring radical may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom that results in the creation of a stable structure.

The term "heterocyclylalkyl" refers to a heterocyclic ring radical directly bonded to an alkyl group. The heterocyclylalkyl radical may be attached to the main structure at any carbon atom in the alkyl group that results in the creation of a stable structure.

The term "heteroaryl" refers to an aromatic heterocyclic ring radical. The heteroaryl ring radical may be attached to the main structure at any heteroatom or carbon atom that results in the creation of a stable structure.

The term "heteroarylalkyl" refers to a heteroaryl ring radical directly bonded to an alkyl group. The heteroarylalkyl radical may be attached to the main structure at any carbon atom in the alkyl group that results in the creation of a stable structure.

Unless otherwise specified, the term "substituted" as used herein refers to substitution with any one or any combination of the following substituents: hydroxy, halogen, carboxyl, cyano, nitro, oxo (=O), thio (=S), substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkoxy, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl,

154

substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl ring, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic ring, substituted or unsubstituted guanidine, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N(R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, and $-\text{ONO}_2$, wherein R^x , R^y and R^z are independently selected from hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkoxy, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted amino, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted heterocyclylalkyl ring, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted or unsubstituted heterocyclic ring. The substituents in the aforementioned "substituted" groups cannot be further substituted. For example, when the substituent on "substituted alkyl" is "substituted aryl", the substituent on "substituted aryl" cannot be "substituted alkenyl".

The term "protecting group" or "PG" refers to a substituent that is employed to block or protect a particular functionality while other functional groups on the compound may remain reactive. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include, but are not limited to, acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable hydroxy-protecting groups include, but are not limited to, acetyl, benzyl, tetrahydropyranyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Suitable carboxy-protecting groups include, but are not limited to, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(p-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(p-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)-ethyl, and nitroethyl. For a general description of protecting groups and

155

their use, see, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

The term "treating" or "treatment" of a state, disorder or condition includes:

(1) preventing or delaying the appearance of clinical symptoms of the state, disorder or condition developing in a subject that may be afflicted with or predisposed to the state, disorder or condition but does not yet experience or display clinical or subclinical symptoms of the state, disorder or condition;

(2) inhibiting the state, disorder or condition, i.e., arresting or reducing the development of the disease or at least one clinical or subclinical symptom thereof; or

(3) relieving the disease, i.e., causing regression of the state, disorder or condition or at least one of its clinical or subclinical symptoms.

The benefit to a subject to be treated is either statistically significant or at least perceptible to the subject or to the physician.

The term "subject" includes mammals (especially humans) and other animals, such as domestic animals (e.g., household pets including cats and dogs) and non-domestic animals (such as wildlife).

A "therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered to a subject for treating a state, disorder or condition, is sufficient to effect such treatment. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, physical condition and responsiveness of the subject to be treated.

Pharmaceutically acceptable salts forming part of this invention include salts derived from inorganic bases (such as Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, and Mn), salts of organic bases (such as N,N'-diacetylenediamine, glucamine, triethylamine, choline, hydroxide,

156

dicyclohexylamine, metformin, benzylamine, trialkylamine, and thiamine), salts of chiral bases (such as alkylphenylamine, glycinol, and phenyl glycinol), salts of natural amino acids (such as glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, norleucine, tyrosine, cystine, cysteine, methionine, proline, hydroxy proline, histidine, ornithine, lysine, arginine, and serine), salts of non-natural amino acids (such as D-isomers or substituted amino acids), salts of guanidine, salts of substituted guanidine (wherein the substituents are selected from nitro, amino, alkyl, alkenyl, or alkynyl), ammonium salts, substituted ammonium salts, and aluminum salts. Other pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts (where appropriate) such as sulphates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates (such as trifluoroacetate), tartrates, maleates, citrates, fumarates, succinates, palmoates, methanesulphonates, benzoates, salicylates, benzenesulfonates, ascorbates, glycerophosphates, and ketoglutarates. Yet other pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, quaternary ammonium salts of the compounds of invention with alkyl halides or alkyl sulphates (such as MeI or $(\text{Me})_3\text{SO}_4$).

Pharmaceutically acceptable solvates includes hydrates and other solvents of crystallization (such as alcohols). The compounds of the present invention may form solvates with low molecular weight solvents by methods known in the art.

Certain compounds of present invention are capable of existing in stereoisomeric forms (e.g. diastereomers and enantiomers) and the invention extends to each of these stereoisomeric forms and to mixtures thereof including racemates. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by known methods, or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof. For example, both tautomeric forms of the following moiety are contemplated:



Pharmaceutical Compositions

The pharmaceutical composition of the present invention comprises at least one compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient (such as a pharmaceutically acceptable carrier or diluent). Preferably, the pharmaceutical composition comprises a therapeutically effective amount of the compound(s) of the present invention. The

152

compound of the present invention may be associated with a pharmaceutically acceptable excipient (such as a carrier or a diluent) or be diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which can be in the form of a capsule, sachet, paper or other container.

Examples of suitable carriers include, but are not limited to, water, salt solutions, alcohols, polyethylene glycols, polyhydroxyethoxylated castor oil, peanut oil, olive oil, gelatin, lactose, terra alba, sucrose, dextrin, magnesium carbonate, sugar, cyclodextrin, amylose, magnesium stearate, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, stearic acid or lower alkyl ethers of cellulose, silicic acid, fatty acids, fatty acid amines, fatty acid monoglycerides and diglycerides, pentaerythritol fatty acid esters, polyoxyethylene, hydroxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone.

The carrier or diluent may include a sustained release material, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax.

The pharmaceutical composition may also include one or more pharmaceutically acceptable auxiliary agents, wetting agents, emulsifying agents, suspending agents, preserving agents, salts for influencing osmotic pressure, buffers, sweetening agents, flavoring agents, colorants, or any combination of the foregoing. The pharmaceutical composition of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained, or delayed release of the active ingredient after administration to the subject by employing procedures known in the art.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be prepared by conventional techniques, e.g., as described in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins). For example, the active compound can be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, which may be in the form of an ampoule, capsule, sachet, paper, or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid, or liquid material that acts as a vehicle, excipient, or medium for the active compound. The active compound can be adsorbed on a granular solid container, for example, in a sachet.

The pharmaceutical compositions may be in conventional forms, for example, capsules, tablets, aerosols, solutions, suspensions or products for topical application.

The route of administration may be any route which effectively transports the active compound of the invention to the appropriate or desired site of action. Suitable routes of administration include, but are not limited to, oral, nasal, pulmonary, buccal, subdermal,

85/

intradermal, transdermal, parenteral, rectal, depot, subcutaneous, intravenous, intraurethral, intramuscular, intranasal, ophthalmic (such as with an ophthalmic solution) or topical (such as with a topical ointment). The oral route is preferred.

Solid oral formulations include, but are not limited to, tablets, capsules (soft or hard gelatin), dragees (containing the active ingredient in powder or pellet form), troches and lozenges. Tablets, dragees, or capsules having talc and/or a carbohydrate carrier or binder or the like are particularly suitable for oral application. Preferable carriers for tablets, dragees, or capsules include lactose, cornstarch, and/or potato starch. A syrup or elixir can be used in cases where a sweetened vehicle can be employed.

A typical tablet that may be prepared by conventional tableting techniques may contain: (1) Core: Active compound (as free compound or salt thereof), 250 mg colloidal silicon dioxide (Aerosil®), 1.5 mg microcrystalline cellulose (Avicel®), 70 mg modified cellulose gum (Ac-Di-Sol®), and 7.5 mg magnesium stearate; (2) Coating: HPMC, approx. 9 mg Mywacett 9-40 T and approx. 0.9 mg acylated monoglyceride

Liquid formulations include, but are not limited to, syrups, emulsions, soft gelatin and sterile injectable liquids, such as aqueous or non-aqueous liquid suspensions or solutions.

For parenteral application, particularly suitable are injectable solutions or suspensions, preferably aqueous solutions with the active compound dissolved in polyhydroxylated castor oil.

Methods of Treatment

The present invention provides compounds and pharmaceutical formulations thereof that are useful in the treatment of diseases, conditions and/or disorders modulated by vanilloid VR1 receptor antagonists.

The present invention further provides a method of treating a disease, condition and/or disorder modulated by vanilloid receptor antagonists in a subject in need thereof by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutical composition of the present invention. The method is particularly useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by VR1 receptor antagonists. Diseases, conditions, and/or disorders that are modulated by vanilloid receptor antagonists include, but are not limited to, migraine, arthralgia, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, Huntington's

159

disease, memory deficits, restricted brain function, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia, urinary bladder hypersensitiveness, urinary incontinence, vulvodynia, pruritic conditions such as uremic pruritus, irritable bowel syndrome including gastro-esophageal reflux disease, enteritis, ileitis, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease including Crohn's disease, celiac disease and inflammatory diseases such as pancreatitis, and in respiratory disorders such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, dermatitis, and in non specific disorders such as ferveescence, retinopathy, muscle spasms, emesis, dyskinesias or depression. Specifically in multiple sub-types of pain such as acute, chronic, neuropathic pain or post-operative pain, as well as in pain due to neuralgia (e.g. post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia; and in pain due to diabetic neuropathy or dental pain as well as in cancer pain. Additionally, VR1 antagonists hold potential benefit in the treatment of inflammatory pain conditions e.g. arthritis, and osteoarthritis, diabetes, obesity, urticaria, actinic keratosis, keratocanthoma, alopecia, Meniere's disease, tinnitus, hyperacusis and anxiety disorders.

The method is also particularly useful for treating pain, urinary incontinence, ulcerative colitis, asthma, and inflammation.

As indicated above, the compounds of the present invention and their pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutically acceptable solvates have vanilloid receptor antagonist (VR1) activity and are useful for the treatment or prophylaxis of certain diseases or disorders mediated or associated with the activity of vanilloid receptor, including disorders such as pain, chronic pain, neuropathic pain, postoperative pain, rheumatoid arthritic pain, osteoarthritic pain, back pain, visceral pain, cancer pain, algesia, neuralgia, migraine, neuropathies, diabetic neuropathy, sciatica, HIV-related neuropathy, post-herpetic neuralgia, fibromyalgia, nerve injury, ischaemia, neurodegeneration, stroke, post stroke pain, multiple sclerosis, respiratory diseases, asthma, cough, COPD, inflammatory disorders, oesophagitis, gastroesophageal reflux disorder (GERD), irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, pelvic hypersensitivity, urinary incontinence, cystitis, burns, psoriasis, emesis, stomach duodenal ulcer and pruritus.

Thus the invention also provides a compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as an active therapeutic substance, in particular in the treatment or prophylaxis of diseases or disorders mediated or associated with the activity of vanilloid receptor. In particular the invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof

160

for use in the treatment or prophylaxis of pain.

The invention further provides a method of treatment or prophylaxis of diseases or disorders mediated or associated with the activity of vanilloid receptor, in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

The invention provides for the use of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of diseases or disorders mediated or associated with the activity of vanilloid receptor.

The compound of the present invention has potent analgesic and antiinflammatory activity, and the pharmaceutical composition of the present invention thus may be employed to alleviate or relieve acute, chronic or inflammatory pains, suppress inflammation, or treat urinary incontinence (including urgent urinary incontinence).

In accordance with another aspect of the present invention, there is also provided a method for alleviating and/or treating migraine, arthralgia, diabetic neuropathy, neurodegeneration, neurotic skin disorder, stroke, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, Huntington's disease, memory deficits, restricted brain function, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia, urinary bladder hypersensitiveness, urinary incontinence, vulvodynia, pruritic conditions such as uremic pruritus, irritable bowel syndrome including gastro-esophageal reflux disease, enteritis, ileitis, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease including Crohn's disease, celiac disease and inflammatory diseases such as pancreatitis, and in respiratory disorders such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, dermatitis, and in non specific disorders such as ferveescence, retinopathy, muscle spasms, emesis, dyskinesias or depression. Specifically in multiple sub-types of pain such as acute, chronic, neuropathic pain or post-operative pain, as well as in pain due to neuralgia (e.g. post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia; and in pain due to diabetic neuropathy or dental pain as well as in cancer pain. Additionally in the treatment of inflammatory pain conditions e.g. arthritis, and osteoarthritis, diabetes, obesity, urticaria, actinic keratosis, keratocanthoma, alopecia, Meniere's disease, tinnitus, hyperacusis and anxiety disorders.

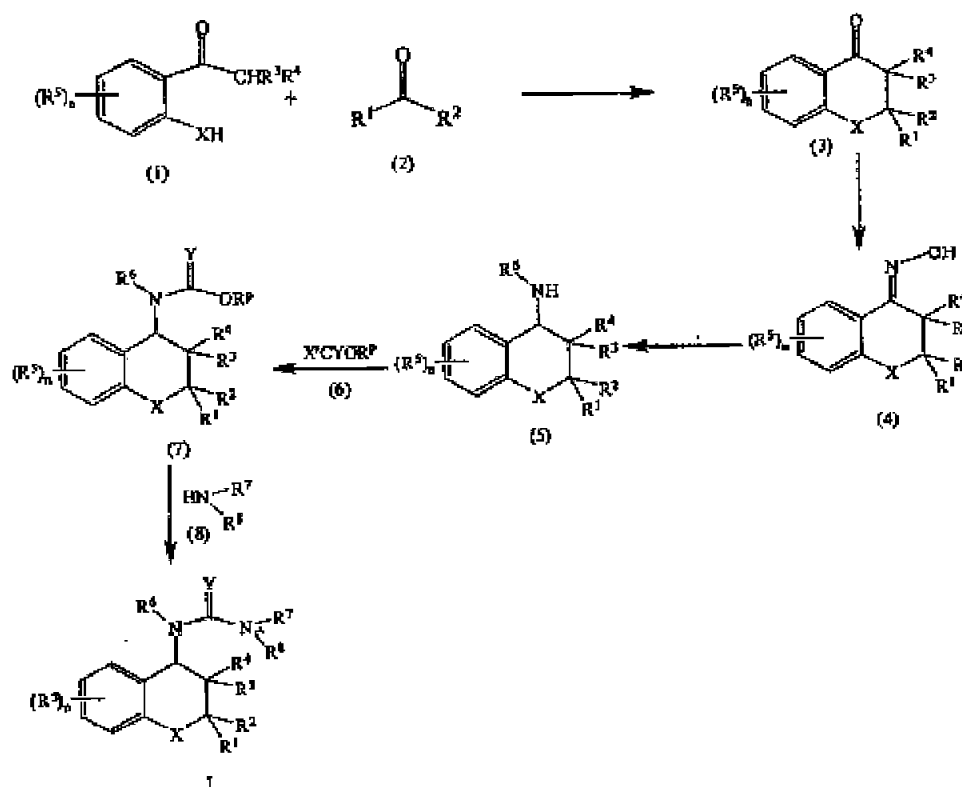
The compounds of the present invention in pharmaceutical dosage forms may be used in the form of their pharmaceutically acceptable salts, and also may be used alone or in appropriate association, as well as in combination with other pharmaceutically active compounds.

The compounds of the present invention (including the pharmaceutical compositions and processes used therein) may be used alone or in combination with other pharmaceutical agents in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

Methods of Preparation

The compounds of Formula I can be prepared by schemes 1, 2, 3, 4 and 5 shown below.

Scheme 1



A compound of Formula I can be prepared by the above Scheme I. The compound of Formula (1) is reacted with compound of Formula (2) to form the bicyclic compound of Formula (3). The oxo group of Formula (3) is converted to an oxime group, such as by reaction with

162

hydroxylamine hydrochloride, forming a compound of Formula (4). The oxime group of the compound of Formula (4) is reduced to an amine group, forming the compound of Formula (5). The compound of Formula (5) is acylated, such as with a formate of the Formula (6) $X'CYOR^p$ where X' is a leaving group (such as a halogen) and R^p is hydrogen, alkyl or aryl (e.g., phenyl) (such as phenylchloroformate), to form the compound of Formula (7). The compound of formula (7) is reacted with an amine of Formula (8) to form a compound of Formula I.

The compound of Formula (1) can be reacted with a compound of Formula (2) in one or more suitable organic base including, but not limited to, pyrrolidine, morpholine, pyridine or mixtures thereof. The compound of Formula (1) can also be reacted in one or more solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, acetonitrile, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane and mixtures thereof), and mixtures thereof. The compound of Formula (3) can be reacted with hydroxylamine hydrochloride in one or more suitable solvent including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane and mixtures thereof), and mixtures thereof. The compound of Formula (4) can be reduced to form an amine of Formula (5) in the presence of reducing agents including, but not limited to, catalytic reducing agents (e.g., Nickel-Aluminum/hydrogen, palladium-carbon/hydrogen, platinum-carbon/hydrogen, Raney-Nickel/hydrogen or mixtures thereof) and boron reagents (e.g. sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, BH_3 , THF, BH_3 -dimethylsulfide and mixtures thereof).

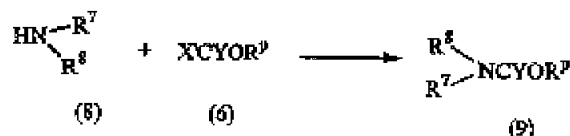
The compound of Formula (5) can be reacted with a compound of Formula (6) [wherein R^p can be alkyl or aryl] in one or more suitable solvent including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane and mixtures thereof), and mixtures thereof.

The compound of Formula (6) can be reacted with a compound of Formula (8) in the presence of a base including, but not limited to, potassium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, ammonium hydroxide, pyridine, alkylamines and mixtures thereof, in one or more suitable solvents, not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents

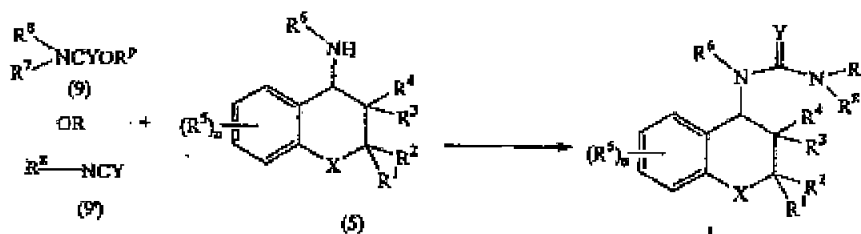
(e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane dimethylsulfoxide, dimethylformamide and mixtures thereof), and mixtures thereof.

Scheme (II)

Step 1



Step 2

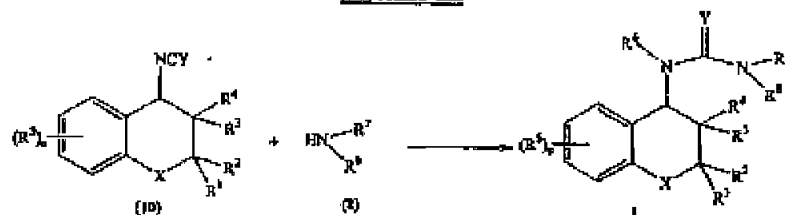


The compound of Formula I can be prepared by the above Scheme II. The compound of Formula (8) is reacted with compound of Formula (6), where X^p is a leaving group and R^p is as defined in Scheme I, (such as phenylchloroformate) to form compound of Formula (9). The compound of Formula (9) is reacted with a compound of Formula (5) to yield a compound of Formula I. Alternatively, a compound of Formula (9') can be reacted with a compound of Formula (5) to yield a compound of Formula I.

The compound of Formula (8) can be reacted with a compound of Formula (6) (wherein X^p can be a leaving group, for example, halogen; R^p can be, for example, hydrogen or alkyl) in one or more suitable organic bases including, but not limited to, pyrrolidine, morpholine, pyridine or mixtures thereof. The compound of Formula (8) can also be reacted in one or more solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, acetonitrile, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane, ether and mixtures thereof), and mixtures thereof. The compound of Formula (9) or Formula (9') can be reacted with compound of Formula (5) in one or more suitable solvent including, but not limited to, in one or more suitable solvent, such as, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran,

dibromomethane, dimethylsulfoxide and mixtures thereof), and mixtures thereof in the presence of one or more suitable organic bases, including, but not limited to, triethylamine, pyridine, pyrrolidine, morpholine or mixtures thereof.

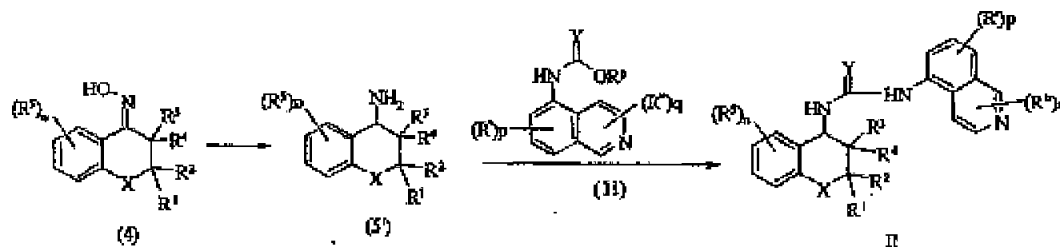
Scheme III



The compound of Formula I can be prepared by the above Scheme III. In this scheme, the compound of Formula (10) is reacted with an amine of Formula (8) to form the compound of Formula I.

This reaction can be performed in one or more suitable solvents, not limited to, in one or more suitable solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane and mixtures thereof), and mixtures thereof.

Scheme IV



The compound of Formula II, where R¹, R², p, and q are as defined for Formula IIb above, can be prepared by the above Scheme IV. The compound of Formula (4) is reduced to form a compound of Formula (5'). The compound of formula (4) can be prepared by the procedure described in Scheme I. The compound of Formula (5') is then reacted with a compound of Formula (11), where R⁷ is as defined in Scheme I, to form a compound of Formula II.

The compound of Formula (4) can be reduced to form an amine of Formula (5') in the presence of one or more reducing agents including, but not limited to, catalytic reducing agents (e.g., Nickel-Aluminum/hydrogen, palladium-carbon/hydrogen, platinum-carbon/hydrogen,

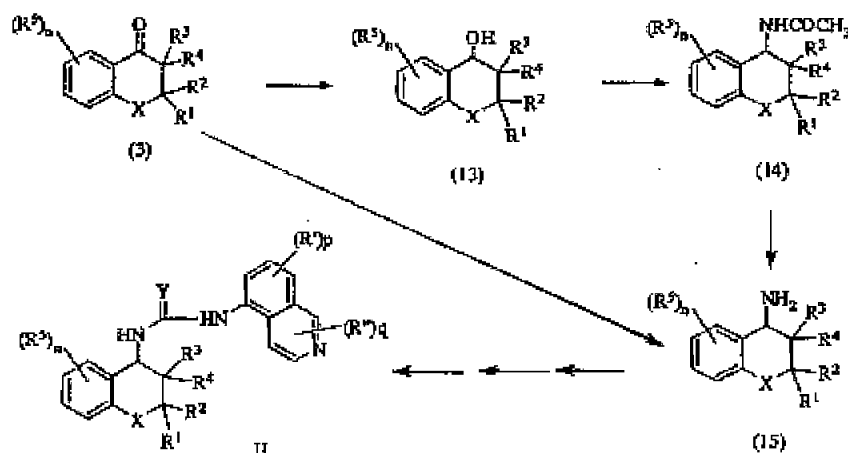
164

165

Raney-Nickel/hydrogen or mixtures thereof) and boron reagents (e.g. sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, BH_3 , THF, BH_3 -dimethylsulfide and mixtures thereof).

The compound of Formula (5') can be reacted with the compound of Formula (11) [wherein R^p can be alkyl or aryl] in one or more suitable solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and mixtures thereof), and mixtures thereof to form a compound of Formula II.

Scheme V



The compound of Formula II, where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^p , and q are as defined for Formula IIb above, can be prepared by the above Scheme V. The oxo group in the compound of Formula (3) is reduced to form a compound of Formula (13), which is converted to a compound of Formula (14) (for example, with acetamide). The compound of formula (14) is hydrolyzed to form a compound of Formula (15). The compound of Formula (15) is then reacted with a compound of Formula (11) (shown in Scheme IV) to form a compound of Formula II.

The compound of Formula (3) can be reduced to form a compound of Formula (13) in the presence of one or more reducing agents including, but not limited to, catalytic reducing agents (e.g. Nickel-Aluminum/hydrogen, palladium-carbon/hydrogen, platinum-carbon/hydrogen, Raney-Nickel/hydrogen or mixtures thereof) and boron reagents (e.g. sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, BH_3 -tetrahydrofuran, BH_3 -dimethylsulfide and mixtures thereof).

66

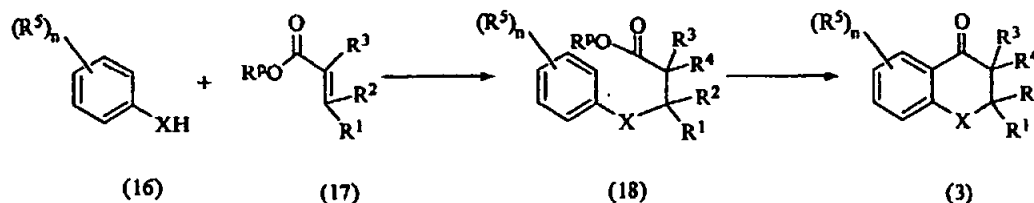
The reduction can be performed, for example, in one or more aprotic polar solvents, e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane or mixtures thereof.

The compound of Formula (13) can be reacted with acetamide to form a compound of Formula (14), for example, in the presence of acetonitrile and sulfuric acid. The compound of Formula (14) can be hydrolysed in the presence of a base (including, but not limited to, potassium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, ammonium hydroxide, pyridine, alkylamines and mixtures thereof) or an acid (including, but not limited to, hydrochloric acid, trifluoroacetic acid and mixtures thereof).

Alternatively, the compound of Formula (3) can be directly converted to the compound of Formula (15), for example, by subjecting the compound of Formula (3) to reductive amination. The reductive amination may be performed in the presence of one or more reducing agents including, but not limited to, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, boranes and mixtures thereof. The reductive amination may be performed in the presence of ammonia, ammonium acetate, ammonium chloride, liquor ammonia or any mixture thereof.

The compound of Formula (15) can be reacted with the compound of Formula (11) [wherein R^p can be alkyl or aryl] in one or more suitable solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane, dimethylsulfoxide, dimethylformamide and mixtures thereof), and mixtures thereof to form a compound of Formula II.

Scheme VI



The compound of Formula (3) can be prepared by the above Scheme VI. This scheme for preparing the compound of Formula (3) can be used in combination with Scheme V, or in lieu of the method of preparing the compound of Formula (3) provided in Scheme I.

169

The compound of Formula (16) is reacted with a compound of Formula (17) (which can be an acrylic acid or ester), where R^2 is as defined in Scheme 1 above, to form compound of Formula (18). The compound of Formula (18) is cyclized to form a compound of Formula (19).

The compound of Formula (16) can be reacted with the compound of Formula (17) in the presence of a base including, but not limited to, potassium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, ammonium hydroxide, pyridine, alkylamines and mixtures thereof. The reaction can be performed in one or more suitable solvents including, but not limited to, polar protic solvents (e.g., methanol, ethanol, isopropylalcohol and mixtures thereof), aprotic polar solvents (e.g., dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran, dibromomethane dimethylsulfoxide, dimethylformamide and mixtures thereof), and mixtures thereof.

Acid addition salts of the compounds described herein can be prepared following procedures known in the art.

EXAMPLES

Intermediate 1: Cyclobutylidene acetic acid

Step 1: Methyl cyclobutylidene acetate

To a solution of methoxycarbonyltriphenylphosphonium ylide (18 mmol, 6.1 gm) in benzene (45 ml) was added cyclobutanone (36 mmol) and refluxed for 2 days. Reaction was cooled and on addition of pentane (20-40 ml) the product precipitated as white solid after refrigeration.

Step 2: Cyclobutylidene acetic acid

Methyl cyclobutylidene acetate was hydrolyzed in methanol: 2N NaOH (1:1). After neutralization with 6N HCl and extraction with ethyl acetate the desired acid was obtained as a white solid.

Intermediate 2: Phenyl 1-methyl-1H-indazol-4-ylcarbamate

Step 1: 4-nitro-1H-indazol

A solution of 2-methyl-3-nitro aniline (1 mmol) in acetic acid was stirred at room temperature and sodium nitrite (1.1 mmol) was added to the reaction mixture. Reaction mixture was stirred at

room temperature for 5 hours. Reaction mixture was poured into water and neutralized with ammonia. Product precipitated out, was filtered and washed with water. It was then purified by column chromatography to afford the desired compound as a pale yellow solid.

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 7.57-7.68 (1H, t, J = 8.1Hz); 8.06-8.12 (1H, d, J = 8.4Hz); 8.13-8.22 (1H, d, J = 7.8Hz); 8.51-8.57 (1H, s); 13.80-14.04 (1H, s)

Step 2: 1-methyl-4-nitro-1H-indazol and 2-methyl-4-nitro-1H-indazol

A solution of 4-nitro-1H-indazole (1 mmol) in DMF was cooled to 0°C and potassium carbonate (1.2 mmol) was added to the reaction mixture. Methyl iodide was added dropwise to the reaction mixture at 0°C. Reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour and then stirred at room temperature for 15 hours. Reaction mixture was filtered, diluted with water and extracted with ethyl acetate. Ethyl acetate layer was washed with saturated brine solution and water. Ethyl layer was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated under vacuum. Crude product was column purified to get both the isomers.

¹H NMR (DMSO-d₆) for 1-methyl isomer: δ 4.16-4.23 (3H, s); 7.61-7.72 (1H, t, J = 8.1Hz); 8.14-8.21 (1H, d, J = 7.2Hz); 8.22-8.31 (1H, d, J = 8.4Hz); 8.46-8.55 (1H, s)

¹H NMR (DMSO-d₆) for 2-methyl isomer: δ 4.29 (3H, s); 7.47-7.52 (1H, t, J = 8.1Hz); 8.17-8.18 (1H, d, J = 7.2Hz); 8.20-8.11 (1H, d, J = 8.4Hz); 8.87 (1H, s)

Step 3: 1-methyl-1H-indazol-4-amine

A solution of 1-methyl-4-nitro-1H-indazole in ethanol was hydrogenated in the presence of 10 % Pd/C at 60 psi for 20 hours. Reaction mixture was filtered through celite. Filtrate was concentrated under vacuum and the residue was column purified.

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 3.90 (3H, s); 5.76 (2H, s); 6.13 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.63 (1H, d, J = 8.4Hz); 7.02 (1H, t, J = 7.6Hz) ; 8.03 (1H, s).

Step 4: Phenyl 1-methyl-1H-indazol-4-ylcarbamate

A solution of phenyl chloroformate (1.1 mmol) in chloroform was cooled to 0°C. 1-methyl-1H-indazole-4-amine in dry THF was added to the reaction mixture dropwise at 0°C. Pyridine (1 mmol) was added to the reaction mixture. Reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and was then stirred at room temperature for 15 hours.

Reaction mixture was concentrated under vacuum to remove the excess solvent. Residue was column purified to obtain the pure carbamate.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 4.02 (3H, s); 6.75 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.25-7.55 (6H, m); 8.39 (1H, s); 10.48 (1H, s).

Intermediate 3: (±) 4-Amino-3,4-Dihydrospiro-2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane.HCl

Step I: 3, 4-Dihydrospiro-[2H]-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane-4-one :

A solution of 2'-hydroxy acetophenone (10 mmol), Cyclobutanone (10 mmol) and pyrrolidine (20 mmol) was refluxed for 15h in methanol. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sat. NaHCO₃ followed by 6N HCl. The HCl layer was separated and basified to pH 9. The product was extracted in ethyl acetate. The organic layer was then separated, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuum to afford the desired product in quantitative yield.

Step II: 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane : A solution of 3, 4-Dihydrospiro-[2H]-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane-4-one : (10 mmol) and hydroxylamine, HCl (15 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed for 5h in the presence of sodium hydroxide (50 mmol in 5 ml water). The reaction mixture was then cooled to room temperature and treated with sat. NH₄Cl. 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane was separated in the form of a precipitate. It was then filtered and washed with water.

Step III: (±) 4-Amino-3,4-Dihydrospiro-2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane, trifluoroacetic acid :

To a solution of 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane (0.5g) in ethanol (10 ml) and aq. NaOH (2N, 10 ml), Ni-Al alloy (0.75g) was added. The suspension was then stirred at room temperature for 15h. The reaction mixture was then filtered through a bed of celite and washed with ethanol. Ethanol was evaporated and the residue was dissolved in THF and treated with BOC anhydride (1.5 eq.). The desired compound was then extracted in ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuum to afford a residue. The residue was dissolved in dichloromethane and treated with trifluoroacetic acid at room temperature for 24h. The solvent and trifluoroacetic acid were evaporated under vacuum to afford the desired (±) 4-Amino-3,4-Dihydrospiro-2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane TFA in quantitative yield. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.67 – 1.2.36

(8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.98 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.73 (3H, b).

Intermediate 4: 8-chloroisoquinolin-5-amine

Step 1: 8-Chloroisoquinoline

To a solution of 8-aminoisoquinoline (*J. Med. Chem.*, 2005, 48, 744-52) (1 mmol) in concentrated hydrochloric acid was added a solution of sodium nitrite (1.2 mmol) in water. The diazotization was carried out at 0 °C. The cold diazonium salt solution was added to a solution of cuprous chloride in concentrated hydrochloric acid at 0 °C. The cold solution was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 3 hours. After 3 hours, the solution was heated at 60 °C for 30 min. Reaction mixture was basified and extracted with diethyl ether. Ether was washed with cold concentrated sulfuric acid, brine. Ether was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated under vacuum. Crude residue was column purified to afford a pale yellow liquid.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.73 – 7.85 (2H, m); 7.93 – 7.95 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 7.98 – 8.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.64 – 8.66 (1H, d, $J = 5.4$ Hz); 9.55 (1H, s)

Step 2: 8-chloro-5-nitroisoquinoline

To a solution of 8-chloroisoquinoline (1 mmol) in concentrated sulfuric acid at 0 °C was added potassium nitrate (1.1 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was basified. Solid precipitated was column purified to afford a pale yellow solid.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.76 – 7.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 8.48 – 8.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 8.53 – 8.55 (1H, d, $J = 6$ Hz); 8.86 – 8.88 (1H, d, $J = 6.3$ Hz); 9.84 (1H, s)

Step 3: 8-chloroisoquinolin-5-amine

To a solution of 8-chloro-5-nitroisoquinoline (1 mmol) in acetic acid, zinc dust (10 mmol) was added. Reaction mixture was refluxed for 5 hours. Reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through celite bed. Filtrate was concentrated under vacuum to afford the desired compound.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.22 (2H, bs); 6.81 – 6.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.45 – 7.48 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 8.01 – 8.03 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.49 – 8.51 (1H, d, $J = 6$ Hz); 9.36 (1H, s)

Intermediate 5: 1-methylisoquinolin-5-amine*Step 1: 1-methyl-5-nitroisoquinoline*

To a solution of 1-methyl isoquinoline (Aldrich) in concentrated sulfuric acid at 0 °C was added potassium nitrate (1.1 mmol). Reaction mixture was warmed to room temperature and stirred at room temperature for 5 hours. Reaction mixture was basified. Solid precipitated was column purified.

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 2.98 (3H, s); 7.84 – 7.89 (1H, t, J = 7.9 Hz); 8.08 – 8.10 (1H, d, J = 5.4 Hz); 8.57 – 8.60 (2H, m); 8.66 – 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz)

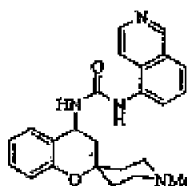
Step 2: 1-methylisoquinolin-5-amine

A solution of 1-methyl-5-nitroisoquinoline in ethanol was hydrogenated in the presence of 10% palladium carbon at 60 psi for 4 hours. Reaction mixture was filtered through celite bed. Filtrate was concentrated under vacuum to afford the desired compound as pale white solid.

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 2.78 (3H, s); 5.91 (2H, bs); 6.85 (1H, m); 7.30 (2H, m); 7.79 (1H, d); 8.18 – 8.19 (1H, d, J = 3.9 Hz)

Intermediate 6: Thieno[2,3-*c*]pyridin-3-amine

Thieno[2,3-*c*]pyridin-3-amine was prepared as described in WO 2006/063178

Example 1: (±)-{3,4-Dihydro-1'--(methyl)spiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine]-4-yl}-3-(isoquinoline-5-yl)urea

Step 1: 3,4-Dihydro-spiro-1'-methyl-2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine-4-one: A solution of 2'-hydroxy acetophenone (10 mmol), *N*-methylpiperidone (10 mmol) and pyrrolidine (20 mmol) in methanol was refluxed for 15h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with sat. NaHCO₃ followed by 6N HCl. The HCl layer was separated and basified to pH 9. Product was

122
extracted in ethyl acetate. Organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuum to afford the desired product in quantitative yield.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.76 (2H, m, CH_2); 2.04 (2H, m, CH_2); 2.33 (3H, s, CH_3); 2.43 (2H, t, $J = 11.1$); 2.60 (2H, m, CH_2); 2.72 (2H, s, CH_2); 7.22 (2H, m, 2 x ArH); 7.50 (1H, m, ArH); 7.86 (1H, dd, $J = 2.1$ & 8.4 Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-1'-methyl-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-piperidine: A solution of 3,4-Dihydro-spiro-1'-methyl-2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine-4-one (10 mmol) and Hydroxylamine.HCl (15 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed for 5h in the presence of Sodium hydroxide (50 mmol in 5 ml water). The reaction mixture was then cooled to room temperature and treated with sat. NH_4Cl . 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-1'-methyl-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-piperidine separated in the form of a precipitate. It was then filtered and washed with water.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.57-1.77 (4H, m, 2 x CH_2); 2.19 (3H, s, CH_3); 2.28 (2H, t, $J = 9.9$); 2.46 (2H, m, CH_2); 2.76 (2H, s, CH_2); 6.91 (2H, m, 2 x ArH); 7.26 (1H, m, ArH); 7.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 11.29 (1H, s, OH).

Step III: ($\pm$)-4-Amino-3,4-Dihydro-spiro-1'-methyl-2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine .ditrifluoroacetate(2TFA): To a solution of 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-1'-methyl-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-piperidine (0.5g) in ethanol (10 ml) and aq. NaOH (2N, 10 ml), was added Ni-Al alloy (0.75g). The suspension was then stirred at room temperature for 15h. Reaction mixture was then filtered through a bed of celite and washed with ethanol. Ethanol was evaporated and the residue was taken in THF and treated with Boc anhydride (1.5 eq.). The desired compound was then extracted in ethyl acetate. Organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated in vacuum to afford a residue. The residue was dissolved in dichloromethane and treated with trifluoroacetic acid at room temperature for 24h. The solvent and trifluoroacetic acid was evaporated under vacuum to afford the desired 4-Amino-3,4-Dihydro-spiro-1'-methyl-2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine.2TFA in quantitative yield.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$): δ 1.81-2.15 (5H, m, 2 x CH_2 & CH); 2.30 (1H, dd, $J = 13.2$ & 6.6 Hz, CH); 2.84 (3H, s, CH_3); 3.07 (1H, m, CH); 3.25 (1H, m, CH); 3.41 (2H, m, CH_2); 4.61 (1H, dd, $J = 6.9$ & 11.1 Hz, CH); 6.96 (2H, m, 2 x ArH); 7.24 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, ArH); 7.37 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

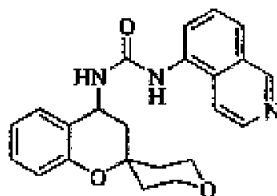
123

Step IV: (±)1-(3,4-Dihydro-1'-(methyl)spiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea: A solution of phenyl *N*-(5-isoquinoliny)lcarbamate (1 mmol) and 4-Amino-3,4-Dihydro-spiro-1'-methyl-2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine,2TFA (1 mmol) in DMSO was stirred in the presence of a base such as triethylamine (2 mmol). Few drops of water were added in the reaction mixture. The desired urea precipitated, filtered and washed with water.

¹H NMR (MeOH- *d*₄): δ 1.62-1.87 (5H, m, 2 x CH₂ & CH); 2.12-2.34 (5H, m, 2 x CH & CH₃); 2.56 (3H, m, CH & CH₂); 5.08 (1H, dd, *J* = 6.6 & 10.8 Hz, CH); 6.73 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH); 6.84 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, ArH); 7.08 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, ArH); 7.29 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, ArH); 7.59 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, ArH); 7.78 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH); 7.84 (1H, d, *J* = 6.3 Hz, ArH); 8.09 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, ArH); 8.36 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, ArH); 9.13 (1H, s, ArH). Melting point: 130°C; IR (KBr): 3341, 1698, 1551, 1234, 757.

The compounds in Examples 2 were prepared according to the method described in Example 3¹ using substrates appropriately substituted at R¹-R².

Example 2: (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahydrospiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-pyran]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea



Step I: 2',3,3',4,5',6'-Hexahydrospiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-[4H]pyran-4-one:

Step II: 2',3,3',4,5',6'-Hexahydro-4-(hydroxyimino)-spiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-[4H]pyran:

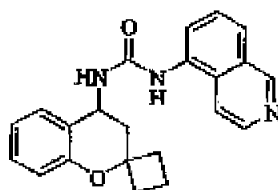
Step III: (±)4-Amino-2',3,3',4,5',6'-hexahydrospiro-[2H]-1-benzopyran-2,4'-[4H]-pyran. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.68 – 1.90 (7H, m); 2.17 (1H, dd, *J* = 6.3 & 13.2 Hz); 3.76 – 3.88 (3H, m); 3.98 – 4.14 (2H, m); 6.91 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.99 (1H, t, *J* = 6.0 Hz); 7.21 (3H, t, *J* = 6.9 Hz); 7.48 (1H, d, 7.8 Hz).

174

Step IV: (±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahydrospiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-pyran]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.72 – 1.85 (5H, m); 2.28 (1H, dd, *J* = 6.6 & 13.5 Hz); 3.61 – 3.79 (4H, m); 5.05 (1H, m); 6.87 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.94 (1H, t, *J* = 7.2 Hz); 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.19 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.63 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.77 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); Melting point: 220°C; IR (KBr): 3323, 1635, 1560, 1483, 1236, 753.

Example 3: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea



Step I: 3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane-4-one] : A solution of 2'-hydroxy acetophenone (10 mmol), cyclobutanone (10-20 mmol) and pyrrolidine (20 mmol) in methanol was stirred at room temperature for 15h. The solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with 6N HCl. Organic layer was separated, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to afford the crude product which, on purification by column chromatography afforded the desired product as yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66 – 1.79 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.13 – 2.21 (2H, m); 2.28 – 2.39 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.96 – 7.02 (2H, m); 7.48 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-(hydroxyimino)-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] : was synthesized using the process described in Step-II of Example I

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70 – 1.79 (1H, m); 1.82 – 1.97 (1H, m); 2.07 – 2.15 (2H, m); 2.22 – 2.37 (2H, m); 3.07 (2H, s); 6.89 – 6.95 (2H, m); 7.25 – 7.30 (2H, m); 7.77 (1H, d, *J* = 8.1 Hz).

125

Step III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride : was synthesizes using the process as described in Step-III of Example 1

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.67-2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.98 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.73 (3H, b).

This amine was resolved using R and S-mandelic acid in acetonitrile to give (-) 4-Amino-3,4-dihydro-spiro-2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane and (+) 4-Amino-3,4-dihydro-spiro-2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane respectively.

^1H NMR (DMSO- d_6) for (-) amine: δ 1.56-1.82 (3H, m); 1.93-2.14 (3H, m); 2.24-2.36 (2H, m); 3.83-3.89 (1H, m); 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.84 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.06 (1H, t, $J = 8.4$ Hz); 7.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz). This compound has R-configuration [Ref. *Tetrahedron* 55 (1999) 7555-7562]

^1H NMR (DMSO- d_6) for (+) amine: δ 1.58-1.82 (3H, m); 1.97-2.16 (3H, m); 2.24-2.36 (2H, m); 3.89-3.94 (1H, m); 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.85 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.07 (1H, t, $J = 8.4$ Hz); 7.50 (1H, d, $J = 7.5$ Hz). This compound has S-configuration [Ref. *Tetrahedron* 55 (1999) 7555-7562]

Step IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea : was synthesizes using the process as described in Step-IV of Example 1.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.73 - 1.97 (3H, m); 2.15 - 2.32 (4H, m); 2.42 (1H, m); 5.02 (1H, m); 6.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.93 (1H, t, $J = 6.9$ Hz); 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.18 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 7.62 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.39 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.74 (1H, s); 9.29 (1H, s); Melting Point: 246°C; IR (KBr): 3326, 3277, 1627, 1563, 1239, 753.

($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride were resolved as described in Step III of Example 3, and were reacted with the appropriate carbamate to form the compounds described in Example 4 and Example 5

Example 4: (+)1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

176

¹H NMR (DMSO-*d*₆) for hydrochloride salt : δ 1.72–1.98 (3H, m); 2.08–2.50 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.91 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.59 (1H, bm); 7.93 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.72 (3H, bm), 9.60 (1H, s); 9.80 (1H, s)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) for sulfate salt : δ 1.72–2.00 (3H, m); 2.08–2.50 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.10–7.18 (2H, m); 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz); 7.96 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.44 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.66 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (1H, d, J = 6.3 Hz); 9.10 (1H, s); 9.83 (1H, s)

IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

$[\alpha]_D^{25}$ = +54 to +57° (c = 1, methanol)

Example 5: (-)-1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆) for hydrochloride salt : δ 1.72–1.98 (3H, m); 2.08–2.50 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.91 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.29 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.59 (1H, bm); 7.93 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.72 (3H, bm), 9.60 (1H, s); 9.80 (1H, s)

¹H NMR (DMSO-*d*₆) for sulfate salt : δ 1.72–2.00 (3H, m); 2.08–2.50 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.10–7.18 (2H, m); 7.30 (1H, d, J = 6.8 Hz); 7.96 (1H, t, J = 8.1 Hz); 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.44 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.66 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.73 (1H, d, J = 6.3 Hz); 9.10 (1H, s); 9.83 (1H, s)

IR (KBr): 3275, 3072, 2926, 1643, 1556, 1315, 1276, 1179, 1037, 866, 805, 755.

$[\alpha]_D^{25}$ = +54 to +57° (c = 1, methanol)

Examples 6 to 30 were prepared according to the method described in Example 3, using an appropriately substituted carbamate.

Example 6: (±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea

11

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71–1.98 (3H, m); 2.10–2.45 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.92 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.17 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.31 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.77 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.02 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.85 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 2987, 2942, 1633, 1570, 1483, 1373, 1311, 1269, 1243, 830, 752; MS (M^+ +1): 394.1

Example 7: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69–1.96 (3H, m); 2.12–2.45 (5H, m); 2.64 (3H, s); 5.01 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.92 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, t, J = 8.4 Hz); 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.53 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.33 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.64 (1H, s); 9.18 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3309, 1627, 1565, 1238; MS (M^+ +1): 374.1

Example 8: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.72–1.96 (3H, m); 2.15–2.43 (5H, m); 2.89 (3H, s); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.18 (1H, t, J = 5.7 Hz); 7.30 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.61 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.79 (1H, d, J = 6.3 Hz); 7.86 (1H, d, J = 8.1 Hz); 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.39 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.69 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 1631, 1560, 1233; MS (M^+ +1): 374.2

Example 9: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea

This compound was synthesized by oxidizing ($\pm$)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (example 3) using metachloroperbenzoic acid (3.0 eq) in chloroform or dichloromethane at room temperature.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.73–1.97 (3H, m); 2.15–2.42 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.93 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.39–7.63 (3H, m); 7.78 (1H, m); 8.00–8.21 (4H, m); 8.94 (1H, s).

198

Example 10: (+) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea

This compound was synthesized by oxidizing (-)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (example 4) using metachloroperbenzoic acid (3.0 eq) in chloroform or dichloromethane at room temperature.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.73 – 1.97 (3H, m); 2.15 – 2.42 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.78 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.93 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.39 – 7.63 (3H, m); 7.78 (1H, m); 8.00 – 8.21 (4H, m); 8.94 (1H, s).

Example 11: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70-1.98 (3H, m); 2.13 – 2.39 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.90 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.19 (2H, dd, J = 7.5 Hz); 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.62 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.04 (1H, s); 10.73 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233; MS ($M^+ + 1$): 399.20

Example 12: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.75-1.98 (3H, m); 2.06-2.34 (5H, m); 3.82-4.17 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.65-6.96 (3H, m); 7.10-7.34 (4H, m); 7.68-7.79 (1H, m); 7.97-8.07 (1H, s); 8.66-8.78 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; MS ($M^+ + 1$): 363.24

Example 13: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.75-1.98 (3H, m); 2.06-2.34 (5H, m); 3.82-4.17 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.65-6.96 (3H, m); 7.10-7.34 (4H, m); 7.68-7.79 (1H, m); 7.97-8.07 (1H, s); 8.66-8.78 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3359, 3278, 1640, 1551, 1234; MS ($M^+ + 1$): 363.24

Example 14: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.65-2.03 (3H, m); 2.04-2.47 (5H, m); 3.79 (3H, s); 5.02 (1H, m); 6.76-6.86 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 6.87-7.05 (2H, t, $J = 10.3$ Hz); 7.06-7.38 (3H, m); 7.44-7.65 (2H, m); 10.32-10.73 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3354, 1677, 1577, 1470, 1239; MS ($M^+ + 1$): 396.18

Example 15: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.65-1.98 (3H, m); 2.05-2.47 (5H, m); 4.09-4.25 (3H, s); 4.93-5.07 (1H, m); 6.61-6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.77-6.81 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.86-6.98 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.08-7.23 (2H, m); 7.24-7.36 (2H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.48-7.56 (2H, d, $J = 6.6$ Hz); 8.18-8.26 (1H, s); 8.52-8.64 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3317, 1628, 1566, 1239; MS ($M^+ + 1$): 363.39

Example 16: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-*tert*-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.23-1.44 (9H, s); 1.65-1.98 (3H, m); 2.03-2.47 (5H, m); 4.90-5.05 (1H, m); 6.74-6.83 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.84-6.93 (1H, t, $J = 7.3$ Hz); 6.94-7.04 (1H, m); 7.11-7.23 (1H, m); 10.59-10.98 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3385, 1697, 1521, 1453, 1238; MS ($M^+ + 1$): 373.14

Example 17: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-(4-bromophenyl)-1,3-thiazol-2-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.64-2.02 (3H, m); 2.04-2.35 (5H, m); 4.94-5.09 (1H, m); 6.75-6.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 6.86-7.01 (2H, m); 7.12-7.28 (2H, m); 7.53-7.68 (3H, d, $J = 9.9$ Hz); 7.74-7.89 (2H, m); 10.52-10.68 (1H, bs); IR (KBr) (cm^{-1}): 3339, 1641, 1555, 1233; MS ($M^+ + 1$): 468.16

Example 18: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urea

180

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.68–2.03 (3H, m); 2.04–2.32 (4H, m); 2.34–2.44 (4H, m); 4.92–5.09 (1H, m); 6.72–6.86 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.88–6.97 (1H, m); 7.08–7.30 (4H, m); 7.43–7.58 (1H, m); 7.61–7.76 (1H, s); 10.48–10.63 (1H, bs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3331, 1673, 1527, 1237; MS (*M*⁺+1): 380.12

Example 19: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-acetyl-1*H*-indazol-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.66–2.04 (3H, m); 2.06–2.43 (5H, m); 2.66–2.78 (3H, s) 4.93–5.09 (1H, m); 6.75–6.86 (2H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.88–6.98 (1H, t, *J* = 6.9 Hz); 7.13–7.22 (1H, m); 7.25–7.34 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 7.45–7.60 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.82–7.97 (2H, t, *J* = 9.1 Hz); 8.39–8.47 (1H, s); 8.95–9.07 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3328, 1734, 1633, 1562, 1239; MS (*M*⁺+1): 391.16

Example 20: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(thien[2,3-*c*]pyridine-3-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.50–2.02 (3H, m); 2.03–2.39 (5H, m); 4.86–5.09 (1H, m); 6.60–7.05 (3H, m); 7.08–7.45 (2H, m); 7.65–7.89 (1H, s); 7.90–8.15 (1H, s); 8.44–8.68 (1H, s); 8.90–9.39 (2H, d); IR (KBr) (cm⁻¹): 3335, 1686, 1543, 1233; MS (*M*⁺+1): 366.35

Example 21: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-([5-(4-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl])urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.60–2.05 (3H, m); 2.07–2.38 (5H, m); 4.92–5.13 (1H, m); 6.71–6.86 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 6.87–6.98 (1H, t, *J* = 8.4 Hz); 7.02–7.27 (3H, m); 7.64–7.78 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.79–7.96 (2H, d, *J* = 7.8 Hz); 10.94–11.12 (1H, bs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3390, 1701, 1448, 1240; MS (*M*⁺+1): 471.27

Example 22: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.62–2.03 (3H, m); 2.05–2.37 (11H, m); 4.98–5.15 (1H, m); 6.66–6.97 (3H, m); 7.05–7.36 (2H, m); 9.55–9.86 (2H, bs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3223, 1681, 1533, 1235; MS (M⁺+1): 339.20

Example 23: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.63–1.91 (3H, m); 1.92–2.39 (5H, m); 5.03–5.21 (1H, m); 6.73–6.87 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.88–6.97 (1H, m); 7.09–7.33 (3H, m); 7.46–7.68 (2H, m); 8.52–8.67 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 11.28–11.52 (1H, bs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3235, 1686, 1557, 1250; MS (M⁺+1): 384.25

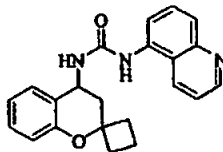
Example 24: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.62–2.03 (3H, m); 2.05–2.34 (5H, m); 4.92–5.18 (1H, m); 6.64–7.01 (2H, m); 7.03–7.37 (3H, m); 8.06–8.52 (4H, m); 11.08–11.37 (1H, bs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3389, 1701, 1586, 1231; MS (M⁺+1): 436.12

Example 25: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-furylmethyl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.60–1.91 (3H, m); 1.95–2.37 (5H, m); 4.13–4.38 (2H, s); 4.81–4.99 (1H, m); 6.18–6.27 (1H, s); 6.28–6.49 (3H, m); 6.69–6.78 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 6.70–6.94 (1H, t, *J* = 6.9 Hz); 7.16–7.23 (2H, m); 7.54–7.65 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3339, 1621, 1483, 1241; MS (M⁺+1): 313.24

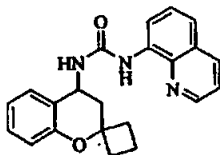
Example 26: (±) 1-(3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(quinolin-5-yl)urea



182

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70-1.97 (3H, m); 2.12-2.57 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.90 – 6.99 (2H, m); 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.58 (1H, dd, J = 3.9 & 8.4 Hz); 7.71 (2H, m); 8.14 (1H, m); 8.50 (1H, d, J = 8.7 Hz); 8.75 (1H, s); 8.91 (1H, m). IR (KBr) (cm^{-1}): 3327, 1629, 1560, 1234. MS (M^+ +1): 360.24.

Example 27: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-8-yl) urea



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70-1.98 (3H, m); 2.12 – 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.82 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.93 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz); 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.32 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.72 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.80 (1H, d, J = 6.0 Hz); 8.23 (1H, d, J = 7.5 Hz); 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz); 9.00 (1H, s); 9.52 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3310, 3272, 1634, 1563, 1233. MS (M^+ +1): 360.20.

Example 28: N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea)

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70-1.97 (3H, m); 2.10-2.57 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.90 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.17 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.26 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.50-7.60 (2H, m); 8.07 (1H, d, J = 6.0 Hz); 9.35 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3377, 3312, 3288, 1665, 1555, 1239; MS (M^+ -1): 349.11.

Example 29: N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea)

This compound was prepared by the same method as described in the example 1 from 4-amino-3,4-dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] and phenyl 2,1,3-benzothiadiazol-4-ylcarbamate, M.P. 241-242 °C.

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.96 (3H, m); 2.12 – 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.80 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.90 (1H, t, *J* = 6.9 Hz); 7.16 (1H, t, *J* = 6.6 Hz); 7.27 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 7.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.54-7.70 (3H, m); 8.31 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 9.22 (1H, s). IR (KBr) (cm⁻¹): 3320, 1568, 1238, 750; MS (M⁺+1): 367.07.

Example 30: N'-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea (N'-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea)

This compound was prepared by the same method as described in the example 1 from 4-amino-3,4-dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] and phenyl 1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-ylcarbamate, m.p. >250 °C; ¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.96 (3H, m); 2.04 – 2.60 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.67 (1H, m); 6.74-6.82 (1H, m); 6.92-6.96 (1H, m); 6.97-7.03 (1H, m); 7.06-7.36 (3H, m); 7.38-7.50 (1H, m); 7.88 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 8.25 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.43 (1H, brs) 11.34 (1H, brs); IR (KBr) (cm⁻¹): 3436, 1666, 1629, 1238; MS (M⁺-1): 374.35.

Example 31: (±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmethyl)urea

A solution of phenyl 3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-ylcarbamate (1 mmol) and 2-(amino methyl) pyridine (1 mmol) in dimethylsulfoxide was stirred at room temperature in the presence of a base such as triethylamine (2 mmol). Few drops of water were added in the reaction mixture. Product precipitated out, was filtered and washed with water. It was then purified by column chromatography to afford the desired urea as a white solid.

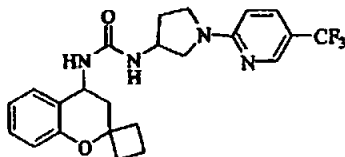
¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.97 (3H, m); 2.12-2.29 (5H, m); 4.30 (2H, d); 4.90 (1H, m); 6.47 (2H, t); 6.74 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 6.85 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 7.12 (2H, m); 7.37 (1H, m); 7.70 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.46 (1H, d, *J* = 1.2 Hz); 8.52 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3327, 1625, 1555, 1254; MS (M⁺+1): 324.26.

The Examples 32 to 39 were prepared according to the method described in Example 31 using appropriately substituted R⁸.

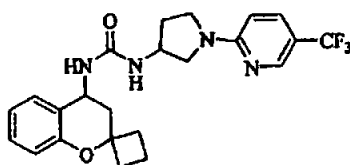
184

Example 32: ($\pm$)-1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-2-yl methyl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 – 1.90 (3H, m); 2.00 – 2.36 (5H, m); 4.38 (2H, d, J = 5.1 Hz); 4.90 (1H, m); 6.55 (2H, m); 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.85 (1H, t, J = 6.9 Hz); 7.14 (2H, m); 7.31 (2H, m); 7.78 (1H, t, J = 6.3 Hz); 8.50 (1H, d); IR (KBr) (cm^{-1}): 3308, 1626, 1127, 1037, 751; MS ($M^+ + 1$): 324.21

Example 33: 1-((R)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea

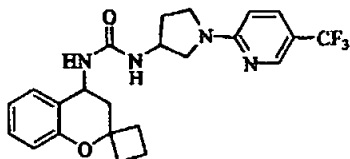
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.65 – 2.00 (5H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 3.36 (1H, m); 3.52 (2H, t, J = 7.2 Hz); 3.73 (1H, dd, J = 6.0 & 10.8 Hz); 4.47 (1H, m); 4.78 (1H, d, J = 9.0 Hz); 4.90 (1H, d, J = 6.9 Hz); 5.08 (1H, m); 6.33 (1H, d, J = 8.7 Hz); 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.83 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.11 (1H, t, J = 7.5 Hz); 7.20 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.35 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3400, 1633, 1613, 1328. MS ($M^+ + 1$): 447.

Example 34: 1-((R)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.66 – 2.00 (5H, m); 2.08 – 2.32 (5H, m); 3.53 (2H, b); 3.67 (1H, m); 4.33 (1H, m); 4.90 (1H, m); 6.17 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.34 (1H, d, J = 7.2 Hz); 6.60 (1H, d, J = 9.3 Hz); 6.75 (1H, d, J = 8.1 Hz); 6.87 (1H, t, J = 7.2 Hz); 7.11 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.17 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.40 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3367, 1630, 1613, 1560, 1328, 1305, 1111. MS ($M^+ + 1$): 447.1.

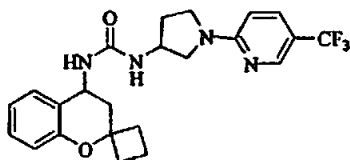
185

Example 35: 1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea



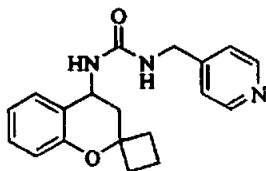
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65 – 2.26 (7H, m); 2.33 – 2.49 (3H, m); 3.41 (1H, m); 3.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz); 3.82 (1H, dd, $J = 5.7$ & 11.1 Hz); 4.43 – 4.60 (3H, m); 5.12 (1H, m); 6.39 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 6.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.86 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.12 – 7.25 (2H, m); 7.62 (1H, dd, $J = 2.7$ & 8.7 Hz); 8.39 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3349, 1631, 1613, 1562, 1521, 1328, 1110, 1079. MS ($M^+ + 1$): 447.

Example 36: 1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.65 – 2.26 (7H, m); 2.33 – 2.49 (3H, m); 3.41 (1H, m); 3.61 (2H, t, $J = 7.8$ Hz); 3.82 (1H, dd, $J = 5.7$ & 10.8 Hz); 4.44 – 4.60 (3H, m); 5.13 (1H, m); 6.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 6.80 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 6.88 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.12 – 7.25 (2H, m); 7.60 (1H, m); 8.38 (1H, s). IR (KBr) (cm^{-1}): 3369, 1631, 1613, 1304, 1110, 1079. MS ($M^+ + 1$): 447.

Example 37: 1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)methyl urea

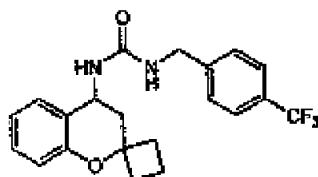


$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.69 – 1.90 (3H, m); 2.00 – 2.36 (5H, m); 4.31 (2H, d, $J = 4.8$ Hz); 4.90 (1H, m); 6.54 (2H, m); 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.87 (1H, t, $J = 6.9$ Hz); 7.12 (1H, d, $J = 7.5$

B6

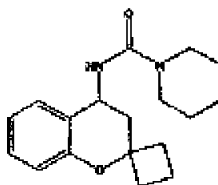
Hz); 7.17 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.28 (2H, m); 7.52 (2H, m). IR (KBr) (cm^{-1}): 3370, 1630, 1115, 1063. MS ($M^+ + 1$): 324.21.

Example 38: 1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(4-trifluoromethylbenzyl) urea



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.30 (2H, m); 2.08 (2H, m); 2.28 (2H, m); 4.36 (2H, dd); 4.89 (1H, m); 6.49 (2H, dd, $J = 7.2$ Hz); 6.74 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); 6.86 (1H, t); 7.13 (2H, m); 7.15 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); 7.71 (2H, d, $J = 7.8$ Hz). IR (KBr) (cm^{-1}): 3351, 3306, 2943, 1627, 1574, 1455, 1421, 1236, 1120. MS ($M^+ + 1$): 391.07.

Example 39: N-3,4-dihydrospiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylpiperidine-1-carboxamide



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.39-1.60 (m, 7H), 1.65-1.90 (m, 4H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.20-2.36 (m, 4H), 4.98 (1H, m); 6.73 (2H, dd, $J = 6.3$ Hz); 6.86 (1H, t); 7.10 (1H, m). IR (KBr) (cm^{-1}): 3318, 1618, 1528, 1235, 760.

The first step of Examples 40 to 62 were carried out using the procedure described in step I of Example 3 with an appropriately substituted acetophenone. Step II to IV were carried out by following the procedure as described in step II to IV in Example 1.

Example 40: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-6-methyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

187

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 – 1.46 (2H, m); 1.60 – 1.79 (4H, m); 1.82 (3H, s); 2.92 (2H, s); 6.52 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 6.94 (1H, m); 7.08 (1H, s).

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.63–1.84 (2H, m); 1.93–2.14 (4H, m); 2.21 (3H, s), 2.5 (2H, s), 6.77 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.04 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.52 (1H, s); 11.23 (1H, s).

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.67 – 2.36 (11H, m); 4.50 (1H, m); 6.72 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.03 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.46 (1H, s); 8.80 (3H, b).

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.71 – 1.94 (3H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 2.22 (1H, s); 4.98 (1H, m); 6.71 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.00 (1H, t, *J* = 10.5 Hz); 7.10 (1H, s); 7.63 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.76 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.71 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3341, 3276, 2935, 1668, 1576, 1566, 1495, 1220; MS (*M*⁺+1): 375.1

Example 41: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-7-methyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69–1.76 (2H, m); 1.93–2.14 (4H, m); 2.22 (3H, s), 2.88 (2H, s), 6.70 (2H, m); 7.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 11.14 (1H, s).

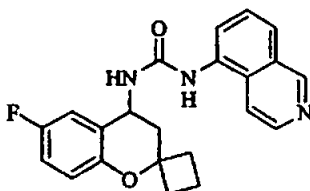
Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane].HCl

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.65 – 2.30 (11H, m); 4.51 (1H, m); 6.67 (1H, s), 6.78 (1H, d, *J* = 8.5 Hz); 7.44 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 8.69 (3H, b).

Step IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.76 – 1.94 (3H, m); 2.13 – 2.44 (5H, m); 2.24 (3H, s); 4.97 (1H, m); 6.64 (1H, s); 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.64 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.39 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3324, 1625, 1560, 1233; MS ($M^+ + 1$): 374.2

Example 42: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea



Step I: 3,4-Dihydro-6-fluoro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.66 – 1.80 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.13 – 2.21 (2H, m); 2.24 – 2.39 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.96 (1H, dd, $J = 4.5$ & 9.0 Hz); 7.20 (1H, 8 lines); 7.50 (1H, dd, $J = 3.3$ & 8.4 Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-6-fluoro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.62 – 2.56 (8H, m); 4.50 (1H, m); 6.85 (1H, m); 7.07 (1H, t, $J = 9.0$ Hz); 7.46 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz); 8.29 (2H, b).

Resolution of the racemate:

To a solution of ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (2.42 mmol, 500 mg), in isopropyl alcohol (12 ml) was added a solution of R (-) mandelic acid (2.18 mmol, 333 mg) and stirred for 12-24 h at room temperature. The precipitated solid was filtered, dried and neutralized with 2N NaOH to obtain (-) 4-amino-3,4-dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] amine as yellow oil (60 mg). HPLC purity : > 98 %.

chiral purity > 98 %. To obtain (+) 4-Amino-3,4-dihydro-6-fluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane], the same process as above was followed using S (+) mandelic acid instead of R (-) mandelic acid as the resolving agent.

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70 – 1.96 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.84 (1H, dd, *J* = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 – 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3315, 2937, 1633, 1567, 1487, 1212; MS (*M*⁺+1): 379.2; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) for hydrochloride salt: δ 1.69 – 1.94 (3H, m); 2.09 – 2.48 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.83 (1H, dd, *J* = 4.8 & 8.7 Hz); 6.99 – 7.10 (2H, m); 7.62 (1H, m); 7.93 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 8.10 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 8.65 – 8.72 (3H, m); 9.54 – 9.59 (1H, m); 9.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); IR (KBr) (cm⁻¹): 3280, 2934, 2679, 1698, 1544, 1486, 1211, 813.

Example 43: (+) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

(-) 4-Amino-3,4-dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] was reacted with phenyl N-(5-isoquinoliny)l carbamate to form compound of Formula 43.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.73 – 1.95 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 4.66 (1H, m); 5.00 (1H, m); 6.84 (1H, dd, *J* = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 – 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3367, 2934, 1642, 1552, 1489, 1211, 1169, 815; MS (*M*⁺+1): 379.2

Example 44: (-) 1-(3,4-Dihydro-6-fluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

(+) 4-Amino-3,4-dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] was reacted with phenyl N-(5-isoquinoliny)l carbamate to form compound of Formula 44.

190

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.73 – 1.95 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 4.66 (1H, m); 5.01 (1H, m); 6.84 (1H, dd, *J* = 5.1 & 9.0 Hz); 7.00 – 7.10 (3H, m); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.36 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3350, 2933, 1644, 1552, 1488, 1256, 1212, 1034, 815; MS (*M*⁺+1): 379.2

Example 45: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-6-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.71 – 1.82 (2H, m); 2.04 – 2.21 (4H, m); 2.90 (2H, s); 6.90 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 6.99 – 7.05 (2H, m); 9.40 (1H, s).

Step II: 3,4-Dihydro-6-hydroxy-4-hydroxylmno-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-6-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.63 – 2.56 (8H, m); 4.44 (1H, m); 6.62 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.72 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.97 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 8.82 (3H, b); 9.22 (1H, s).

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.71 – 1.93 (3H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.97 (1H, m); 6.54 – 6.64 (2H, m); 7.76 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.73 (1H, s); 8.92 (1H, s); 9.29 (1H, s).

Example 46: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 7-Benzoyloxy-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66 – 1.79 (2H, m); 2.05 – 2.30 (4H, m); 2.88 (2H, s); 3.34 (3H, s); 5.17 (2H, s); 6.64 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); 6.69 (1H, dd, *J* = 2.7 & 9.0 Hz); 7.30 – 7.48 (5H, m); 7.65 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

191

Step II: 7-Benzoyloxy-3,4-dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-7-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared by hydrogenation of 7-Benzoyloxy-3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] in presence of 10 % Pd/C in methanol. The amine was isolated as hydrochloride salt.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.65–2.36 (8H, m); 4.45 (1H, m); 6.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.31–7.42 (2H, m); 8.50 (3H, b); 9.67 (1H, s).

Step V: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72–1.92 (3H, m); 2.08–2.38 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.90 (1H, m); 6.19 (1H, s); 6.36 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.62 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.68 (1H, s); 9.28 (1H, s); 9.38 (1H, s).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3304, 1622, 1563, 1109; MS (M⁺+1): 376.2

Example 47: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-7-methoxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66–1.76 (1H, m); 1.86–1.99 (1H, m); 2.12–2.21 (2H, m); 2.27–2.38 (2H, m); 2.85 (2H, s); 3.84 (3H, s); 6.42 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 6.56 (1H, dd, *J* = 2.4 & 9.0 Hz); 7.80 (1H, d, *J* = 9.0 Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.67–2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.98 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.26 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.59 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.73 (3H, b).

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72 – 1.94 (3H, m); 2.08 – 2.43 (5H, m); 4.94 (1H, m); 6.39 (1H, s); 6.53 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 6.96 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.19 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.63 (1H, t, *J* = 7.2 Hz); 7.76 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.71 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3314, 1631, 1563; MS (M⁺+1): 390.1

Example 48: 1-(6,8-Difluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-6,8-difluoro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.71-1.87 (2H, m); 2.10-2.32 (4H, m); 3.08 (2H, s); 7.30 (1H, m); 7.70 (1H, m).

Step II: 3,4-Dihydro-6,8-difluoro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69–1.86 (2H, m); 1.97-2.25 (4H, m); 2.99 (2H, s); 7.25-7.36 (2H, m); 11.71 (1H, s).

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-6,8-difluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.62– 2.56 (8H, m); 4.01 (1H, m); 6.73 (2H, m); 6.95 (1H, d).

This compound was resolved by using both R (-) and S (+) mandelic acid in IPA as solvent. To a solution of 6, 8-difluoro-3, 4-dihydro-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-amine (1 mmol) in isopropyl alcohol at room temperature under stirring, Add a solution of R (-) mandelic acid in IPA slowly within 10 mins under stirring, stir the reaction mass for 1-2 hrs at room temperature and filter it to afford (-) 4-Amino-3,4-dihydro-6,8-difluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] in 35-40% yield (w/w). Using S (+) mandelic acid the (+) enantiomer was obtained similarly.

Step IV: (±) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70 – 1.96 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 7.11 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.21 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.60 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.94 (1H, d, *J*

= 7.2 Hz); 8.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.79 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3313, 2935, 1633, 1568, 1483, 1226; MS ($M^+ + 1$): 397.1

Example 49: ($\pm$) 1-(8-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 8-Chloro-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.64 – 1.79 (1H, m); 1.90 – 2.05 (1H, m); 2.15 – 2.26 (2H, m); 2.34 – 2.48 (2H, m); 2.94 (2H, s); 6.94 (1H, t, $J = 8.4$ Hz); 7.56 (1H, dd, $J = 1.5$ & 7.8 Hz); 7.79 (1H, dd, $J = 1.5$ & 8.4 Hz).

Step II: 8-Chloro-3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.69–1.86 (2H, m); 2.00–2.20 (4H, m); 2.99 (3H, s), 6.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 11.53 (1H, s).

Step III: ($\pm$) 4-Amino-8-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane].HCl ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.68–2.03 (4H, m); 2.23 (2H, brm); 2.39–2.62 (2H, m), 4.64 (1H, m); 7.00 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.44 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.72 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(8-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.75 – 2.45 (8H, m); 5.06 (1H, m); 6.93 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.27 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.33 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.63 (1H, t, $J = 8.4$ Hz); 7.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.37 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.57 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.78 (1H, s); 9.29 (1H, m).

Example 50: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-7-fluoro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.64 – 1.80 (1H, m); 1.88 – 2.01 (1H, m); 2.13 – 2.23 (2H, m); 2.27 – 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.66 – 6.74 (2H, m); 7.84–7.89 (1H, dd, $J = 6.9$ & 8.7 Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-7-fluoro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

194

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69–1.86 (2H, m); 1.97–2.19 (4H, m); 2.94 (2H, s); 6.79 (2H, m); 7.75 (1H, t, *J* = 8.8 Hz); 11.31 (1H, s).

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-7-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.63–2.06 (4H, m); 2.14–2.20 (2H, m); 2.29–2.39 (1H, m); 2.50–2.59 (1H, m); 4.55 (1H, m); 6.75 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz); 6.85 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.68 (1H, m); 8.82 (3H, b).

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-7-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70–1.98 (3H, m); 2.16–2.48 (5H, m); 4.99 (1H, m); 6.68 (1H, dd, *J* = 2.4 & 10.5 Hz); 6.78 (1H, t, *J* = 2.7 & 8.4 Hz); 7.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.33 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.66 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.80 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 7.98 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.57 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.79 (1H, s); 9.33 (1H, s).

The hydrochloride salt was prepared using ethyl acetate saturated with hydrochloric acid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) for hydrochloride salt: δ 1.70–1.99 (3H, m); 2.096–2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.67 (1H, dd, *J* = 2.7 & 10.8 Hz); 6.76 (1H, t, *J* = 2.7 & 8.7 Hz); 7.32 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 7.61 (1H, m); 7.94 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 8.10 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.73 (3H, m); 9.61 (1H, m); 9.81 (1H, s).

Example 51: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-methoxy-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-6-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (Example 12) (10 mmol) in dimethylformamide, iodomethane (12 mmol) and potassium carbonate (12 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at rt for 12h. Solvent was then evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. Organic layer was washed with water, brine and separated. It was then dried on anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to afford the desired product as oil.

195

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.65 – 1.78 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.11 – 2.19 (2H, m); 2.25 – 2.36 (2H, m); 2.89 (2H, s); 3.80 (3H, s); 6.92 (1H, d, $J = 9.3$ Hz); 7.09 (1H, dd, $J = 3.0$ & 9.3 Hz); 7.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.67 – 1.2.36 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.98 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.73 (3H, b).

Step IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.71 – 1.94 (3H, m); 2.08 – 2.43 (5H, m); 4.97 (1H, m); 6.74 – 6.84 (3H, m); 7.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.63 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.77 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.93 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.55 (1H, d, $J = 6.3$ Hz); 8.72 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3321, 1629, 1561, 1489, 1217; MS ($M^+ + 1$): 390.1.

Example 52: ($\pm$) 1-(6-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-6-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (from example 12) (10 mmol) in DMF, cyclopentyl bromide (12 mmol) and K_2CO_3 (12 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 12h. Solvent was then evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. Organic layer was washed with water, brine and separated. It was then dried on anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to afford the desired product as oil.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.56 – 1.98 (10H, m); 2.1 – 2.21 (2H, m); 2.24 – 2.37 (2H, m); 2.87 (2H, s); 4.72 (1H, m); 6.89 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.05 (1H, dd $J = 3.0$ & 9.0 Hz); 7.26 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Step II: 6-cyclopentyloxy-3,4-dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

196

Step III: (±) 4-Amino-6-cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.55–2.45 (16H, m); 4.17 (1H, m); 4.66 (1H, m); 6.71 (2H, m); 7.01 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).

Step IV: (±) 1-(6-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared in the same manner from (±) 4-Amino-6-cyclopentyloxy 3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step IV of example 1.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.50 – 1.93 (11H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 4.66 (1H, m); 4.97 (1H, m); 6.74 – 6.79 (3H, m); 7.21 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.64 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.55 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.74 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3368, 1641, 1553, 1489, 1169; MS (M⁺+1):

Example 53: (±) 1-(7-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 7-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-7-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (10 mmol) (from example 18) in DMF, cyclopentyl bromide (12 mmol) and K₂CO₃ (12 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 60°C for 12h. Solvent was then evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate. Organic layer was washed with water, brine and separated. It was then dried on anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to afford the desired product as oil.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.54 – 2.02 (10H, m); 2.04 – 2.28 (4H, m); 2.87 (2H, s); 4.90 (1H, m); 6.50 (1H, d, *J* = 2.7 Hz); 6.57 (1H, dd, *J* = 2.4 & 8.7 Hz); 7.63 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

Step II: 7-cyclopentyloxy-3,4-dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: (±) 4-Amino-7-cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.55 – 2.56 (16H, m); 4.47 (1H, m); 4.78 (1H, m); 6.33 (1H, d, *J* = 2.7 Hz); 6.51 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz); 7.50 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 8.73 (3H, b).

Step IV: ($\pm$) 1-(7-Cyclopentylloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.50 – 1.93 (11H, m); 2.08 – 2.44 (5H, m); 4.77 (1H, m); 4.94 (1H, m); 6.32 (1H, s); 6.48 (1H, d, J = 7.8 Hz); 6.96 (1H, d, J = 6.9 Hz); 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.62 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.92 (1H, d, J = 5.1 Hz); 8.38 (1H, d, J = 7.2 Hz); 8.55 (1H, d, J = 5.7 Hz); 8.69 (1H, s); 9.28 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3318, 2955, 1632, 1563, 1498; MS (M^+ +1): 445.2

Example 54: ($\pm$) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea. Hydrochloride

Step I: 7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-7-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (from example 18) (10 mmol) in DMF (2.5 ml), K_2CO_3 was added and the reaction mixture was heated at 85°C for 2h. Chlorodifluoromethane gas was then bubbled in the reaction at the same temperature for 2h. Reaction mixture was cooled to rt and quenched with cold water. Compound was then extracted in ethyl acetate. Organic layer was then separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Crude compound thus obtained was purified by column chromatography to afford the desired product. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70 – 1.87 (2H, m); 2.02 – 2.30 (4H, m); 3.00 (2H, s); 7.13 (1H, d, J = 9.3 Hz); 7.20 (1H, t, J = 74.1 Hz); 7.40 – 8.45 (2H, m).

Step II: 7-difluoromethoxy-3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: ($\pm$) 4-Amino-7-difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.67 – 2.56 (8H, m); 4.57 (1H, m); 6.68 (1H, s); 6.83 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.27 (1H, t, J = 72 Hz); 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz); 8.75 (3H, b).

Step IV: ($\pm$) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea. hydrochloride

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 – 2.02 (3H, m); 2.10 – 2.48 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz); 6.74 (1H, dd, J = 2.1 & 8.4 Hz); 7.23 (1H, t, J = 74.1 Hz); 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.55

198

-7.75 (1H, m); 7.93 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 8.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.68 – 8.75 (3H, m); 9.55 – 9.75 (1H, m); 9.81 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3399, 3041, 2990, 1698, 1544, 1121; MS ($M^+ + 1$):

Example 55: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-methylaminosulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-6-methylaminosulfonyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

A mixture of 3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (from example 3) (10 mmol) and chlorosulfonic acid was stirred at room temperature for 2h. It was then quenched with ice followed by water and the chlorosulfonyl derivative was extracted in chloroform. Organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was again dissolved in chloroform and treated with aq. solution of methyl amine at -50°C and stirred for 2h. The reaction mixture was then diluted with chloroform and washed with water. Organic layer was separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by column chromatography to afford pure 3,4-Dihydro-6-methylaminosulfonyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane].

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.72 – 1.92 (2H, m); 2.10 – 2.34 (4H, m); 2.40 (3H, d, $J = 5.1$ Hz); 3.09 (2H, s); 7.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.52 (1H, m); 7.91 (1H, dd, $J = 2.4$ & 9.0 Hz); 8.09 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-6-methylaminosulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.71– 1.85 (2H, m); 2.00–2.06 (2H, m); 2.12–2.29 (2H, m); 2.38 (3H, d); 3.00 (2H, s); 4.57 (1H, m); 7.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.40 (1H, m); 7.62 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz); 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); 11.59 (1H, s).

Step III: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-6-methylaminosulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step IV: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-methylaminosulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

199

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 – 2.02 (3H, m); 2.10 – 2.30 (3H, m); 2.34 – 2.48 (5H, m); 5.07 (1H, m); 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.35 (1H, q, $J = 4.8$ Hz); 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.64 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.75 (1H, s); 7.79 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.93 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.83 (1H, s); 9.30 (1H, s).

Example 56: ($\pm$) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70 – 1.97 (3H, m); 2.10 – 2.46 (5H, m); 2.65 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.64 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); 6.76 (1H, dd, $J = 2.1$ & 8.4 Hz); 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.23 (1H, t, $J = 74.1$ Hz); 7.34 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.75 (1H, s); 8.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.65 (1H, s); 9.19 (1H, s).

Example 57: ($\pm$) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 – 1.96 (3H, m); 2.11 – 2.48 (5H, m); 2.66 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.21 (1H, dd, $J = 2.7$ & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); 7.54 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.73 (3H, m); 8.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.68 (1H, s); 9.20 (1H, s).

Example 58: ($\pm$) 1-(8-Cyano-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.76 – 2.08 (3H, m); 2.18 – 2.48 (5H, m); 5.05 (1H, m); 7.08 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.64 (2H, m); 7.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 6.3$ Hz); 8.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 6.3$ Hz); 8.81 (1H, s); 9.29 (1H, s).

Example 59: (+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared from (-) 4-Amino-3,4-dihydro-6,8-difluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as described in step IV of example 1.

$[\alpha]^{25} = +61.18$ ($c = 1$, methanol)

202

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.74-2.00 (3H, m); 2.16-2.37 (5H, m); 5.02 (1H, m); 6.96 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.11 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.20 (1H, t, *J* = 9 Hz); 7.63 (1H, t, *J* = 7.2 & 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.33 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.51 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.79 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3313, 2395, 1633, 1483, 1226.

Example 60: (-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared from (+) 4-Amino-3,4-dihydro-6,8-difluorospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as described in step IV of example 1.

[α]_D²¹ = -71.37 (c = 1, methanol)

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.74-2.03 (3H, m); 2.16-2.37 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.97 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.21 (1H, t, *J* = 9 Hz); 7.63 (1H, t, *J* = 7.2 & 8.1 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.33 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.79 (1H, s); 9.29 (1H, s).

Example 61: (±) 1-(3,4-Dihydro-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-8-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.60-2.40 (8H, m); 5.62 (1H, m); 6.91 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.13 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.39 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); MS (M⁺-1): 203.34

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.60-2.40 (8H, m); 3.09 (2H, brs); 6.83 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 6.93 (1H, d, *J* = 6.6 Hz); 7.22-7.38 (1H, m); MS (M⁺+1): 220.26

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.60-2.40 (8H, m); 4.32 (2H, brs); 6.64-6.80 (2H, m); 7.06 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 9.04 (1H, m); MS (M⁺+1): 205.69

201

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.94 (3H, m); 2.10 – 2.48 (5H, m); 4.95-5.05 (1H, m); 6.66-6.80 (3H, m); 7.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.60-7.80 (3H, m); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.72 (1H, s); 8.84 (1H, s); 9.29 (1H, s). IR (KBr) (cm⁻¹): 3317, 1627, 1565, 1470, 1224; MS (M⁺-1): 374.21; M.P. 246-247 °C

Example 62: (±) 1-(3,4-Dihydro-8-difluoromethoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-8-difluoromethoxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared by difluoromethoxylation of 3,4-Dihydro-8-hydroxy-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] using chlorodifluoromethane gas in the presence of: potassium carbonate in DMF at 30-80°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66-2.04 (2H, m); 2.14-2.26 (2H, m); 2.32-2.44 (2H, m); 2.94 (2H, s); 6.22 (1H, t, *J* = 74.4 Hz); 6.97 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.38 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 7.75 (1H, dd *J* = 1.5 Hz & *J* = 7.5 Hz); MS (M⁺-1): 253.36

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxyimino-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.70-2.38 (8H, m); 3.07 (2H, brs); 6.60 (1H, t, *J* = 74.7 Hz); 6.89 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.16 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.69 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); MS (M⁺-1): 268.23

Step III: (±) 4-Amino-3,4-dihydro-8-difluoromethoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.60-2.64 (8H, m); 4.52-4.66 (1H, m); 6.85 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.98 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 7.25 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 7.64 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 8.85 (2H, m). MS (M⁺+1): 255.72

Step IV: (±) 1-(3,4-Dihydro-8-difluoromethoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

207

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-2.08 (3H, m); 2.10 – 2.57 (5H, m); 5.03 (1H, m); 6.82 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.88-6.98 (1H, m); 7.02-7.10 (1H, m); 7.18 (1H, t, *J* = 7.2 Hz); 7.31 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3323, 1630, 1563, 1235, 754; MS (*M*⁺+1): 426.25

Example 63: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-Chloro-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 5'-chloro-2'-hydroxyacetophenone as in step I of example 3.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.64 – 1.80 (1H, m); 1.86 – 2.02 (1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.26 – 2.40 (2H, m); 2.90 (2H, s); 6.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 7.41 (1H, dd, *J* = 3.0 & 8.7 Hz); 7.81 (1H, d, *J* = 2.7 Hz).

Step II: 6-Chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Sodium borohydride (40 mmol) was added to a solution of 6-Chloro-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (10 mmol) in methanol (10 ml), at about 0°C and the reaction mixture was stirred at room temperature for about 2h and compound was extracted in ethyl acetate. Organic layer was washed with water, brine and separated. It was then dried on anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford the desired product as a white solid.

Step III: 4-Acetamido-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

A solution of 6-Chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (10 mmol) in acetonitrile (30 – 50 ml) was added to a solution of concentrated sulfuric acid (30 mmol) in acetonitrile (10 ml), at 0 to -10°C. The reaction mixture was stirred for about 2 hrs and was allowed to warm up, to room temperature. It was then added on ice. The corresponding acetamido derivative was separated out as a white solid which was filtered, washed with water and dried.

Step IV: (±) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

4-Acetamido-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (1.0 gm) was hydrolyzed using refluxing concentrated hydrochloric acid (10 ml). The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and basified with 40 % sodium hydroxide. The organic layer was separated, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to get the product as a oil which was converted to its hydrochloride salt.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.63 – 2.56 (8H, m); 4.58 (1H, m); 6.88 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.30 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz); 7.71 (1H, d, *J* = 2.1 Hz); 8.69 (3H, b).

To a solution of (±) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (200 mg) in isopropyl alcohol (10 ml) was added a solution of R (-) mandelic acid (131 mg) in isopropyl alcohol (5 ml) at room temperature and the clear solution was stirred for 12-24 h. The precipitated salt was filtered, dried and reneutralized with 2N sodium hydroxide to obtain (+) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (60 mg) with >98 % ee.

Step V: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared by treatment of (±) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] with phenyl *N*-(isoquinolin-5-yl)carbamate as described in step IV of example 1.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70 – 1.97 (3H, m); 2.15 – 2.54 (5H, m); 5.10 (1H, m); 6.86 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.10 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.23 (1H, dd, *J* = 2.4 & 8.7 Hz); 7.31 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 7.65 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.95 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.78 (1H, s); 9.30 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3315, 1633, 1567, 1473, 1265; MS (*M*⁺+1): 394.2

Example 64: (-) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared by treatment of (-) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] with phenyl *N*-(isoquinolin-5-yl)carbamate as described in step IV of example 1.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70 – 1.97 (3H, m); 2.15 – 2.54 (5H, m); 5.01 (1H, m); 6.86 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.10 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.23 (1H, dd, *J* = 2.4 & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 7.65 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.95 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, *J* = 7.2 Hz);

8.57 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.78 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3367, 2934, 1642, 1551, 1474, 1263, 1232; MS ($M^+ + 1$): 394.2

Examples 65 to 75 were synthesized by following the procedure as described in Example 63

Example 65: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-Bromo-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.67 – 1.79 (1H, m); 1.88 – 1.99 (1H, m); 2.10 – 2.21 (2H, m); 2.27 – 2.38 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.55 (1H, dd, $J = 2.4$ & 8.7 Hz); 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Step II: 6-Bromo-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65 – 1.83 (3H, m); 1.93 (3H, s); 2.05 – 2.16 (3H, m); 2.25 – 2.52 (2H, m); 5.05 (1H, m); 6.75 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.18 (1H, d, $J = 2.1$ Hz); 7.30 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz); 8.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

Step IV: ($\pm$) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65 – 2.80 (8H, m); 4.60 (1H, m); 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.40 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz); 7.83 (1H, brs); 8.73 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.69 – 1.96 (3H, m); 2.08 – 2.46 (5H, m); 5.00 (1H, m); 6.80 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 7.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.33 (1H, dd, $J = 2.1$ & 8.4 Hz); 7.42 (1H, s); 7.64 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.94 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3307, 2935, 1632, 1562, 1472, 1234.

Example 66: ($\pm$) 1-(6,8-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6,8-Dichloro-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step II: 6,8-Dichloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: 4-Acetamido-6,8-dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.77 – 2.36 (11H, m); 5.05 (1H, m); 7.06 (1H, s); 7.49 (1H, s); 8.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

204

Step IV: ($\pm$) 4-Amino-6,8-dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.62 – 2.66 (8H, m); 4.62 (1H, m); 7.58 (1H, s); 7.90 (1H, s); 9.16 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(6,8-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.72 – 2.46 (8H, m); 5.08 (1H, m); 7.18 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz); 7.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); 7.71 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.00 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.63 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.89 (1H, s); 9.36 (1H, s).

Example 67: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-7-methylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-Bromo-3,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl₃): δ 1.64 – 1.79 (1H, m); 1.84 – 1.99 (1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.24 – 2.36 (2H, m); 2.37 (3H, s); 2.87 (2H, s); 6.88 (1H, s); 7.98 (1H, s).

Step II: 6-Bromo-3,4-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: 4-Acetamido-6-bromo-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step IV: ($\pm$) 4-Amino-6-bromo-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.67 – 2.56 (11H, m); 4.55 (1H, m); 6.88 (1H, s); 7.83 (1H, d); 8.73 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 – 2.00 (3H, m); 2.10 – 2.50 (8H, m); 4.97 (1H, m); 6.85 (1H, s); 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.42 (1H, s); 7.63 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.93 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); 8.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 5$ Hz); 8.76 (1H, s); 9.29 (1H, s).

Example 68: ($\pm$) 1-(6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6,7-Dichloro-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

^1H NMR (CDCl₃): δ 1.64 – 1.80 (1H, m); 1.88 – 2.03 (1H, m); 2.10 – 2.22 (2H, m); 2.26 – 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 7.14 (1H, s); 7.90 (1H, s).

Step II: 6,7-Dichloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: 4-Acetamido-6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step IV: ($\pm$) 4-Amino-6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

205

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.67–2.36 (8H, m); 4.60 (1H, m); 7.2 (1H, s); 7.9 (1H, s); 8.73 (3H, b).

Step V: (±) 1-(6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69–2.00 (3H, m); 2.10–2.50 (5H, m); 4.98 (1H, m); 7.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.13 (1H, s); 7.48 (1H, s); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.79 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.33 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, *J* = 6.3 Hz); 8.81 (1H, s); 9.30 (1H, s).

Example 69: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 6-Chloro-3,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.66–1.79 (1H, m); 1.84–1.99 (1H, m); 2.10–2.21 (2H, m); 2.24–2.40 (2H, m); 2.37 (3H, s); 2.87 (2H, s); 6.87 (1H, s); 7.80 (1H, s).

Step II: 6-Chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step III: 4-Acetamido-6-chloro-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

Step IV: (±) 4-Amino-6-chloro-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.57–2.56 (11H, m); 4.48 (1H, m); 6.89 (1H, s); 7.63 (1H, s); 8.58 (3H, b).

Step V: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72–1.93 (3H, m); 2.09–2.46 (5H, m); 2.25 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.84 (1H, s); 7.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.27 (1H, s); 7.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.35 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.56 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.76 (1H, s); 9.30 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹):; MS (M⁺+1):

Example 70: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70–1.99 (3H, m); 2.096–2.46 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.85 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.14 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.22 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.29 (1H, s); 7.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 8.02 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.36 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 8.71 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.89 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3304, 3069, 2983, 2938, 1634, 1567, 1475, 1372, 1312, 1265, 1233, 830; MS (M⁺+1): 428.3

Example 71: (±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea

706

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.65 – 1.99 (3H, m); 2.10 – 2.46 (5H, m); 4.98 (1H, m); 6.84 (1H, m); 7.14 (3H, m); 7.89 (1H, d); 8.02 (1H, d); 8.33 (1H, d); 8.70 (1H, d); 8.87 (1H, s); 9.53 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3330, 2990, 2935, 1643, 1567, 1486, 1370, 1311, 1256, 1211, 827, 814; MS (M⁺+1): 412.1

Example 72: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69 – 1.94 (3H, m); 2.10 – 2.48 (5H, m); 2.68 (3H, s); 5.03 (1H, m); 6.83 (1H, dd, *J* = 4.8 & 8.7 Hz); 6.99 – 7.12 (3H, m); 7.54 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.2 – 7.75 (2H, m); 8.27 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.68 (1H, s); 9.19 (1H, s). IR (KBr) (cm⁻¹); MS (M⁺+1): 392.2

Example 73: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.69 – 1.95 (3H, m); 2.13 – 2.46 (5H, m); 2.66 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 7.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.21 (1H, dd, *J* = 2.4 & 8.7 Hz); 7.30 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 7.54 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.73 (2H, m); 8.29 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 8.68 (1H, s); 9.19 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3305, 1634, 1563, 1474, 1234; MS (M⁺+1): 408.2

Example 74: (±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72 – 1.95 (3H, m); 2.13 – 2.46 (5H, m); 2.89 (3H, s); 4.99 (1H, m); 6.85 (1H, d, *J* = 9.0 Hz); 7.09 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.21 (1H, dd, *J* = 2.4 & 9.0 Hz); 7.29 (1H, d, *J* = 2.4 Hz); 7.62 (1H, t, *J* = 8.1 Hz); 7.79 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 7.87 (1H, d, *J* = 8.7 Hz); 8.31 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.39 (1H, d, *J* = 6.6 Hz); 8.72 (1H, s). IR (KBr) (cm⁻¹): 3427, 3306, 1633, 1546, 1473, 1264, 1236; MS (M⁺+1): 408.2

Example 75: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72 – 1.94 (3H, m); 2.10 – 2.48 (5H, m); 2.88 (3H, s); 5.00 (1H, m); 6.83 (1H, dd, *J* = 4.8 & 7.8 Hz); 7.00 – 7.12 (3H, m); 7.61 (1H, t, *J* = 7.5 Hz); 7.81 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 7.86 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 8.32 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.38 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.73 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹); MS (M⁺+1): 392.2

Example 76: (±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 7-Chloro-3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.59 – 1.76 (1H, m); 1.86 – 1.99 (1H, m); 2.13 – 2.21 (2H, m); 2.23 – 2.40 (2H, m); 2.89 (2H, s); 6.95 – 7.01 (2H, m); 7.79 (1H, d, *J* = 8.4 Hz).

Step II: 7-Chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

202

This compound was prepared in the same manner from 7-Chloro-3,4-dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step II of example 8.

Step III: 4-Acetamido-7-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 7-Chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step III of example 6.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.67 – 2.45 (11H, m); 5.25 (1H, m); 5.63 (1H, m); 6.84 (2H, m); 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz).

Step IV: (±) 4-Amino-7-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 4-Acetamido-7-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step IV of example 8. Isolated as hydrochloride salt.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.60 – 2.62 (8H, m); 4.51 (1H, m); 6.90 (1H, d, J = 2.1 Hz); 7.02 (1H, dd, J = 8.1 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz); 9.05 (3H, b).

Step V: (±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared by treatment of (±) 4-Amino-7-chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] with phenyl *N*-(isoquinolin-5-yl)carbamate as described in step IV of example 1.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.73 – 1.99 (3H, m); 2.15 – 2.54 (5H, m); 4.99 (1H, m); 6.89 (1H, d, J = 2.1 Hz); 6.98 (1H, dd, J = 8.1 & 2.1 Hz); 7.05 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.63 (1H, t, J = 8.1 Hz); 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.93 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.35 (1H, d, J = 7.8 Hz); 8.56 (1H, d, J = 6.3 Hz); 8.77 (1H, s); 9.29 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3327, 1622, 1564, 1236; MS (M⁺+1): 394.2

Example 77: (±) 1-(3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (Example 3) (10 mmol) in glacial acetic acid (2 ml), conc. H₂SO₄ (10 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred for 10 min. A chilled nitrating mixture [prepared from HNO₃ (9 mmol) and Conc. H₂SO₄ (10 mmol)] was then added very slowly and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 5h. reaction mixture was then quenched with water and the

208

compound was extracted in dichloromethane. Organic layer was separated, dried on anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was then purified by column chromatography to afford the desired compound as a yellow solid.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.70 – 1.85 (1H, m); 1.92 – 2.06 (1H, m); 2.17 – 2.28 (2H, m); 2.33 – 2.48 (2H, m); 2.99 (2H, s); 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 8.34 (1H, dd, $J = 3.0$ & 9.0 Hz); 8.75 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Step II: 3,4-Dihydro-4-hydroxy-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 3,4-Dihydro-6-nitro-4-oxo-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in the step II of example 6.

Step III: 4-Acetamido-3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 6-nitro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step III of example 6.

Step IV: ($\pm$) 4-Amino-3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]

This compound was prepared in the same manner from 6-nitro-3,4-dihydro-4-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step III of example 6. Isolated as hydrochloride

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.65–1.74 (1H, m), 1.80–2.34 (5H, m); 2.37–2.66 (2H, m); 4.71 (1H, m); 7.10 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); 8.16 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz); 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz); 8.85 (3H, b).

Step V: ($\pm$) 1-(3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared in the same manner from ($\pm$) 4-Amino-3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] as in step IV of example 1.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.76 – 2.08 (3H, m); 2.08 – 2.48 (5H, m); 5.08 (1H, m); 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.66 (1H, t, $J = 7.5$ Hz); 7.82 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.96 (1H, d, $J = 6.0$ Hz); 8.09 (1H, dd, $J = 2.7$ & 6.0 Hz); 8.21 (1H, d, $J = 2.7$ Hz); 8.30 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 8.57 (1H, d, $J = 6.3$ Hz); 8.89 (1H, s); 9.31 (1H, s); IR (KBr) (cm^{-1}): 3300, 1638, 1580, 1514, 1338, 1321, 1260, 1242, 1101, 751; MS ($M^+ + 1$):

Example 78: ($\pm$) 1-(6-Acetamido-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was synthesized by acetylation of 1-(6-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (example 39) using acetyl chloride in presence of triethylamine in THF.

209

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.72 – 1.89 (3H, m); 1.96 (1H, s); 2.00 – 2.45 (5H, m); 5.01 (1H, s); 6.73 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 6.99 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.43 (2H, m); 7.65 (1H, d, *J* = 7.5 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7.97 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.42 (1H, d, *J* = 7.2 Hz); 8.57 (1H, d, *J* = 6.0 Hz); 8.76 (1H, s); 9.31 (1H, s); 9.80 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3293, 1657, 1548, 1492, 1221; MS (M⁺+1): 417.1

Example 79: (±)1-(6-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was synthesized by reduction of (±) 1-(3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea (example 22) using 10 % Pd/C at a hydrogen pressure of 40 psi in methanol.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.68 – 1.87 (3H, m); 2.00 – 2.40 (5H, m); 4.67 (2H, b s); 4.91 (1H, m); 6.42 (1H, m); 6.52 (2H, m); 6.99 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 7.63 (1H, m); 7.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7.94 (1H, d, *J* = 5.7 Hz); 8.42 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 8.55 (1H, m); 8.71 (1H, s); 9.28 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; MS (M⁺+1): 375.1

Example 80: N'-isoquinolin-5-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea (N'-isoquinolin-5-yl-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea)

A solution of 5- amino isoquinoline (1 mmol), 1,1-thiocarbonyldiimidazole (1.25 mmol) and triethyl amine (1.0 mmol) in THF was stirred at room temperature for 45 minutes and was added 4-amino-3,4-dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] (1 mmol). Few drops of water were added in the reaction mixture. Product precipitated out, was filtered and washed with water. It was then purified by column chromatography to afford the desired thiourea as white solid, m.p. 187-188 °C.

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.94 (3H, m); 2.02 – 2.46 (5H, m); 5.84 (1H, m); 6.75 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.88 (1H, m); 7.12 (1H, m); 7.23 (1H, m); 7.69 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.78 (1H, d, *J* = 5.4 Hz); 7.84 (1H, d, *J* = 6.9 Hz); 8.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 8.17 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 8.58 (1H, d, *J* = 5.4 Hz); 9.34 (1H, s) 9.81 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3212, 1547, 1231, 757; MS (M⁺+1): 376.24

Example 81: (±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 1-Phenylthiocyclobutane-1-acetic acid

A solution of thiophenol (70 mmol) in THF (10 ml) was refluxed for 1h in the presence of K₂CO₃ (70 mmol) as a base. A solution of Cyclobutylidene acetic acid (intermediate 1) (35 mmol) in DMF (1.0 ml) was added to the above reaction. The reaction was monitored by TLC for completion. After 3 days the reaction was cooled and filtered. It was then neutralized with

210

ethyl acetate saturated with hydrochloric acid and the compound was extracted with ethyl acetate. Organic layer was then separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was column purified to give the compound as a yellow solid.

Step II: 3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]

A solution of 1-Phenylthiocyclobutane-1-acetic acid (10 mmol) in benzene was treated with excess of PCl_5 at room temperature for 15h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was again dissolved in benzene. AlCl_3 was then added to the solution and it was stirred for 24h at room temperature. The reaction mixture was diluted with excess of ethyl acetate and washed with water and brine. Organic layer was then separated, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to afford the desired compound as oil.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.00 – 2.30 (6H, m); 3.11 (2H, s); 7.16 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 7.24 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 8.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

Step III: ($\pm$) 4-amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]

To a solution of 3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] (4.8 mmol, 100 mg) in methanol (10 ml) was added ammonium acetate (4.8 mmol, 377 mg) and sodiumcyanoborohydride (3.4 mmol, 215 mg) and the reaction was refluxed for 10-12h. Reaction was cooled and acidified with 6N HCl and stirred for 3-6 h. Reaction was quenched with 2N sodium hydroxide, extracted with ethyl acetate. The organic extract was concentrated and the residue was treated with ethyl acetate saturated with hydrochloric acid to obtain the amine hydrochloride (60 mg).

Step IV: ($\pm$) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared from ($\pm$) 4-amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] as in step IV of example 1.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.96 – 2.46 (8H, m); 4.94 (1H, m); 7.07 - (1H, dd, $J = 2.7$ & 10.8 Hz); 6.76 (1H, dt, $J = 2.7$ & 8.7 Hz); 7.32 (1H, d, $J = 7.2$ Hz); 7.61 (1H, m); 7.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz); 8.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.73 (3H, m); 9.61 (1H, m); 9.81 (1H, s).

The compounds in example 26 to example 35 were synthesized by the process described in step IV of example 1 using the appropriately substituted ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane] and the phenyl carbamate of appropriately substituted 5-aminoisoquinoline.

Example 82: ($\pm$)1-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

Step I: 3,4-Dihydro-1,1,4-trioxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]

3,4-Dihydro-4-oxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] (from step II of example 25) was oxidized to the sulfoxide using m-CPBA (2.0 eq) in acetonitrile. Quenching with excess water and extraction with ethyl acetate provided the product which was purified by column chromatography using 7 % ethyl acetate in petroleum ether to give the sulfoxide as white solid. ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.02–2.25 (4H, m); 2.86 (2H, m); 3.55 (2H, bs); 7.72 (1H, m); 7.82 (1H, m); 8.01 (2H, m); IR (KBr) (cm^{-1}): 3348, 3277, 1645, 1548, 1218; MS ($\text{M}^+ + 1$): 375.1

Step II: ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-1,1-dioxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] hydrochloride

This compound was synthesized from above 3,4-Dihydro-1,1,4-trioxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] by the process described in step III of example 25. Isolated as a hydrochloride.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.03–2.14 (3H, m); 2.35–2.42 (2H, m); 2.60–2.73 (2H, m); 2.94–3.00 (1H, m); 4.88 (1H, m); 7.67 (1H, t, $J = 8.1$ Hz); 7.70 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.95 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 9.06 (3H, bs).

Step 3: ($\pm$)1-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea

This compound was prepared in the same manner from above ($\pm$) 4-Amino-3,4-dihydro-1,1-dioxo-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane] and phenyl carbamate of 5-aminoisoquinoline as in step IV of example 1.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.08–2.42 (4H, m); 2.58–2.85 (4H, m); 5.25 (1H, m); 7.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.56–7.69 (4H, m); 7.81 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.87–7.94 (2H, m); 8.33 (1H, d, $J = 6.9$ Hz); 8.56 (1H, d, $J = 5.8$ Hz); 8.76 (1H, s); 9.32 (1H, s).

Example 83: N'-isoquinolin-8-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea (N'-isoquinolin-8-yl)-N-3,4-dihydro-2H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea

2/2

This compound was prepared by the same method as described in the example III from 8- amino isoquinoline , 1,1-thiocarbonyldiimidazole and 4-amino-3,4-dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane, m.p. 187-188 °C.

¹H NMR (DMSO- *d*₆): δ 1.70-1.94 (3H, m); 2.02 – 2.50 (5H, m); 5.85 (1H, m); 6.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 6.88 (1H, m); 7.10-7.18 (1H, m); 7.20-7.28 (1H, m); 7.67 (1H, t, *J* = 6.6 Hz); 7.78 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.82-7.95 (2H, m); 8.29 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 8.53 (1H, d, *J* = 5.1 Hz); 9.33 (1H, s) 9.95 (1H, s); IR (KBr) (cm⁻¹): 3437, 3191, 2931, 1625, 1547, 1231
MS (M⁺+1): 376.29

Example 84: Screening for TRPV1 antagonist using the ⁴⁵Calcium uptake assay:

The inhibition of TRPV1 receptor activation was followed as inhibition of capsaicin induced cellular uptake of radioactive calcium which represents calcium influx exclusively through the plasma membrane associated TRPV1 receptor.

Materials:

Stock solution of capsaicin was made in ethanol and test compounds in 100 % DMSO. Stock solutions were diluted to appropriate final concentrations in assay buffer keeping the final DMSO concentration between 0.1% and 0.55%.

⁴⁵Ca was used at a final concentration of 2.5 µCi/ml (⁴⁵Ca, ICN).

Assay buffer was composed of F-12 DMEM medium supplemented with 1.8 mM CaCl₂ (final conc.) and 0.1% Bovine serum albumin.(BSA from SIGMA)

Wash buffer was tyrodes solution supplemented with 0.1% BSA and 1.8 mM calcium. Lysis buffer contained 50 mM Tris-HCl, pH7.5, 150 mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.5% deoxycholate and 0.1% Sodium dodecyl sulphate (SDS, SIGMA)

Method:

Assay was carried out with some modifications the of procedure as described by Toth et.al.(See Toth A et. al., *Life Sciences* 73 p 487-498 ,2003). Human TRPV1 expressing CHO cells were grown in F-12 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium –GIBCO) medium with 10% FBS (fetal bovine serum Hyclone), 1% penicillin-streptomycin solution, 400 µg / ml of G-418. Cells were seeded 48 h prior to the assay in 96 well plates so as to get ~ 50,000 cells per well on the day of experiment. Plates were incubated at 37°C in the presence of 5 % CO₂. Cells were then washed twice with 200 µl of assay buffer and re-suspended in 144 µl of the same. Assay was carried out at 30°C in total volume of 200 µl. Test compounds were added to the cells fifteen minutes before addition of capsaicin. Final concentration of capsaicin in the assay was 250 nM.

213

After 5 minutes of agonist treatment, drug was washed out and wells rinsed with 300 μ l of ice cold wash buffer 3X. The cells were lysed in 50 μ l lysis buffer for 20 min. 40 μ l of cell lysate was mixed with 150 μ l of Microscint PS, left overnight for equilibration. Radioactivity in samples was measured as counts per minute (cpm) using Packard Biosciences Top Count. The drug / vehicle / capsaicin treated ^{45}Ca uptake values were normalized over basal ^{45}Ca value. Data was expressed as % inhibition of ^{45}Ca uptake by test compound with respect to maximum ^{45}Ca uptake induced by capsaicin alone. IC_{50} value was calculated from dose response curve by nonlinear regression analysis using GraphPadPRISM software.

Compounds described herein exhibited IC_{50} in the calcium uptake assay method in low nM to high nM. For example, compounds described herein exhibited IC_{50} between about 797 nM to about 2.89 nM, or between about 304 nM to about 2.89 nM, or even between about 103 nM to about 2.89 nM. Compounds described herein exhibited IC_{50} between about 585 nM to about 0.21 nM, between about 123 nM to about 0.21 nM, or even between about 29.93 nM to about 0.21 nM. Further, compounds described herein exhibited IC_{50} between about 1259 nM to about 5.2 nM, between about 307 nM to about 5.2 nM, or even between about 23 nM to about 5.2 nM.

The results of these experiments are shown in the table below.

Example No.	% inhibition of ^{45}Ca uptake at 1 μM	IC_{50} nM
1	142.29	--
2	96.12	170.8
3	100	2.89
4	> 50%	7.8
5	> 50%	304
6	> 50%	339
7	> 50%	183
8	> 50%	551
9	> 50%	103
10	> 50%	104

214

11	<50%	--
12	<50%	--
13	> 50%	147
14	<50%	--
15	<50%	--
16	> 50%	797
17	<50%	--
18	<50%	--
19	<50%	--
20	<50%	--
21	<50%	--
22	<50%	--
23	<50%	--
24	<50%	--
25	<50%	--
26	19.84	--
27	46.89	--
28	<50%	--
29	<50%	--
30	<50%	--
31	<50%	--
32	<50%	--
33	10.53	--
34	15.62	--
35	8.82	--
36	4.04	--
37	0.00	--
38	10.88	--
39	0.00	--
40	> 50%	123

2/5

41	> 50%	0.48
42	> 50%	11.95
43	> 50%	5.2
44	<50%	—
45	<50%	—
46	<50%	—
47	> 50%	0.21
48	> 50%	16.1
49	> 50%	29.93
50	> 50%	7.8
51	> 50%	585
52	<50%	—
53	> 50%	15.8
54	> 50%	2.23
55	<50%	—
56	> 50%	14.4
57	> 50%	442
58	<50%	—
59	> 50%	7.59
60	<50%	—
61	> 50%	775
62	<50%	—
63	> 50%	307
64	<50%	—
65	> 50%	404
66	> 50%	462
67	> 50%	447
68	> 50%	222
69	> 50%	45
70	<50%	—

2/6

71	> 50%	591
72	> 50%	469
73	> 50%	1259
74	> 50%	917
75	> 50%	23
76	<50%	--
77	> 50%	463
78	<50%	--
79	<50%	--
80	> 50%	49
81	> 50%	5.2
82	> 50%	224
83	<50%	--

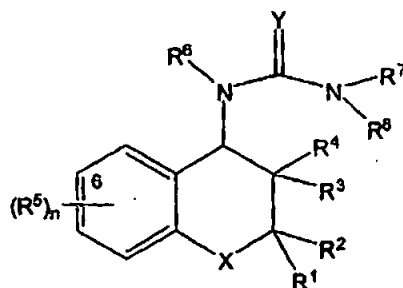
Although the invention herein has been described with reference to particular embodiments, it is to be understood that these embodiments are merely illustrative of the principles and applications of the present invention. It is therefore to be understood that numerous modifications may be made to the illustrative embodiments and that other arrangements may be devised without departing from the spirit and scope of the present invention as described above.

All publications, patents, and patent applications cited in this application are herein incorporated by reference to the same extent as if each individual publication, patent, or patent application was specifically and individually indicated to be incorporated herein by reference.

2/12

WE CLAIM:

1. A compound of the formula:



(I)

an analog thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable solvate thereof, a pharmaceutically acceptable hydrate thereof, an N-oxide thereof, a tautomer thereof, a regioisomer thereof, a stereoisomer thereof, a prodrug thereof or a polymorph thereof, wherein

X and Y are independently O, S(O)_m, or NR⁸;

R¹ and R² are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m;

R³ and R⁴ are independently hydrogen, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl or -NR⁹R¹⁰, or R³ and R⁴ together form an oxo group;

(a) R⁵, R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹, or -S(O)_m-NR⁹R¹⁰; and

R⁸ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or

2/18

unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹, or -S(O)_m-NR⁹R¹⁰; or

(b) R⁵ and R⁶ are as defined above; and

R⁷ and R⁸ are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include up to two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R⁹ and R¹⁰ may be the same or different and is independently hydrogen, -OR^a, -SR^a, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR^aR^b, -C(=L)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_m-R^a or -S(O)_m-NR^aR^b, or R⁹ and R¹⁰ taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, -OR^c, -SR^c, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -C(=L)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)NR^cR^d, -S(O)_m-R^c, -S(O)_m-NR^cR^d, -NR^cR^d, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

219

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e ;

each occurrence of m is independently 0, 1, or 2; and

n is an integer from 0 to 4.

2. The compound of claim 1, wherein when one of R^7 and R^8 is hydrogen, the other is not substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted thienyl or substituted or unsubstituted 2-, 3- or 4-pyridyl.
3. The compound of claim 1 or 2, wherein the bicyclic ring in formula I is not substituted at the 6-position with $-S(O)_2NR^aR^b$ or $-S(O)_2NR^9R^{10}$.
4. The compound of claim 1 or 2, wherein when the the bicyclic ring in formula I is substituted at the 6-position with $-S(O)_2NR^aR^b$ or $-S(O)_2NR^9R^{10}$, then R^a is hydrogen and R^b is methyl, and R^9 is hydrogen and R^{10} is methyl.
5. The compound of any one of claims 1-4, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$, when R^9 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, or acyl.
6. The compound of any one of claims 1-4, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$.

220

7. The compound of any one of claims 1-4, wherein when R^5 is $-NR^9R^{10}$ and R^9 is $C(=L)-R^a$, then R^a is not substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrrolidinolyl, piperidinyl, azepineonlyl, or pyridazinone.

8. The compound of any one of claims 1-7, wherein R^1 and R^2 together form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR^9 or $S(O)_m$.

9. The compound of any one of claims 1-8, wherein none of the R^5 groups are $-S(O)_2NR^aR^b$ or $-S(O)_2NR^9R^{10}$.

10. The compound of any one of claims 1-9, wherein X is O or $S(O)_m$.

11. The compound of claim 10, wherein X is O.

12. The compound of claim 10, wherein X is S.

13. The compound of any one of claims 1-12, wherein Y is O or S.

14. The compound of claim 13, wherein Y is O.

15. The compound of claim 13, wherein Y is S.

16. The compound of any one of claims 1-15, wherein R^1 and R^2 are joined together with the carbon atom to which they are bound to form an optionally substituted 3 to 7 member saturated cyclic ring, which may optionally include a heteroatom selected from O and NR^9 .

17. The compound of any one of claims 1-15, wherein R^1 and R^2 are joined together with the carbon atom to which they are bound form a cyclobutane ring.

22

18. The compound of any one of claims 1-16, wherein R^1 and R^2 together with the carbon to which they are bound do not form a cyclopentyl or cyclohexyl ring.

17 19. The compound of any one of claims 1-18, wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl or $-NR^9R^{10}$.

18 20. The compound of claim 19, wherein R^3 and R^4 are hydrogen.

19 21. The compound of any one of claims 1-20, wherein each occurrence of R^5 is independently hydrogen, halogen, nitro, cyano, substituted or unsubstituted alkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$ or $-S(O)_mR^9$.

20 22. The compound of claim 21, wherein each occurrence of R^5 is independently hydrogen, halogen, unsubstituted alkyl, and $-OR^9$, where R^9 is unsubstituted alkyl or alkyl substituted with halogen.

20 23. The compound of claim 21, wherein each occurrence of R^5 is independently hydrogen or halogen.

21 24. The compound of claim 23, wherein each occurrence of R^5 is independently hydrogen or fluorine.

22 25. The compound of any one of claims 1-20, wherein n is 0.

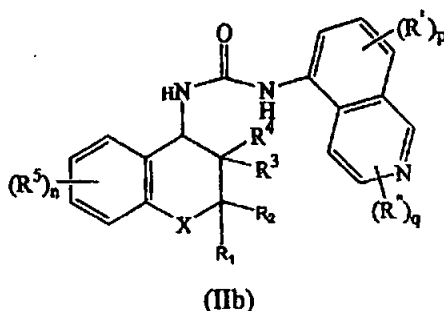
23 26. The compound of any one of claims 1-20, wherein n is 1 and R^5 is fluorine.

24 27. The compound of any one of claims 1-26, wherein R^6 is hydrogen.

25 28. The compound of any one of claims 1-27, wherein R^7 is hydrogen.

22

- 26 29. The compound of any one of claims 1-28, wherein R⁸ is substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, or substituted or unsubstituted heterocyclyl.
- 27 30. The compound of claim 29, wherein R⁸ is pyrrolidinyl-3-yl.
- 28 31. The compound of claim 29, wherein R⁸ is quinolin-5-yl.
- 29 32. The compound of claim 29, wherein R⁸ is isoquinolin-8-yl.
- 30 33. The compound of claim 29, wherein R⁸ is (pyridin-4-yl)methyl.
- 31 34. The compound of claim 29, wherein R⁸ is 4-trifluoromethylbenzyl.
- 32 35. The compound of claim 29, wherein R⁸ is substituted with a substituted or unsubstituted heteroaryl.
- 33 36. The compound of claim 35, wherein R⁸ is 4-trifluoromethylpyridin-2-yl.
- 34 37. The compound of any one of claims 1-27, wherein R⁷ and R⁸ are joined together with the nitrogen atom to which they are bound to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR^c or S.
- 35 38. The compound of claim 37, wherein R⁷ and R⁸ are joined together to form piperidine.
- 36 39. A compound of the formula



an analog thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable solvate thereof, a pharmaceutically acceptable hydrate thereof, an N-oxide thereof, a tautomer thereof, a regioisomer thereof, a stereoisomer thereof, a prodrug thereof or a polymorph thereof, wherein

X is independently O, -S(O)_m, or NR^c;

R¹ and R² are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m;

R³ and R⁴ are independently hydrogen, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl or -NR⁹R¹⁰, or R³ and R⁴ together form an oxo group;

each occurrence of R⁵ is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹, or -S(O)_m-NR⁹R¹⁰;

R' and R'' are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group,

024

substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, $-OR^a$, $-SR^a$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, $-OR^c$, $-SR^c$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together

225

with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^c is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^c;

each occurrence of m is independently 0, 1, or 2;

n is an integer from 0 to 4; and

p and q are independently 0, 1, 2, or 3.

37 40. The compound of claim 39, wherein R³ and R⁴ are not -OR⁹, when R⁹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, or acyl.

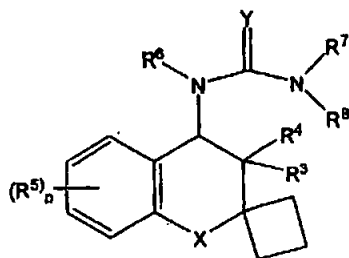
38 41. The compound of claim 39, wherein R³ and R⁴ are not -OR⁹.

39 42. The compound of claim 39, wherein when R⁵ is -NR⁹R¹⁰ and R⁹ is C(=L)-R^a, then R^a is not substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrrolidinolyl, piperidinyl, azepeneonlyl, or pyridazinone.

43. The compound of any of claims 39-42, wherein X is O.

44. The compound of any of claims 39-42, wherein X is S.

40 45. A compound of the formula



(III)

an analog thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable solvate thereof, a pharmaceutically acceptable hydrate thereof, an N-oxide thereof, a tautomer thereof, a regioisomer thereof, a stereoisomer thereof, a prodrug thereof or a polymorph thereof, wherein

X and Y are independently O, -S(O)_m, or NR⁹;

R³ and R⁴ are independently hydrogen, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl or -NR⁹R¹⁰, or R³ and R⁴ together form an oxo group;

(a) R⁵, R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹, or -S(O)_m-NR⁹R¹⁰; and

R⁸ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR⁹R¹⁰, -C(=L)-R⁹, -C(O)O-R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_m-R⁹, or -S(O)_m-NR⁹R¹⁰; or

22

(b) R^5 and R^6 are as defined above; and

R^7 and R^8 are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include up to two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, -OR^a, -SR^a, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -NR^aR^b, -C(=L)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_m-R^a or -S(O)_m-NR^aR^b, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, -OR^c, -SR^c, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -C(=L)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)NR^cR^d, -S(O)_m-R^c, -S(O)_m-NR^cR^d, -NR^cR^d, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl,

nd

substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e ;

each occurrence of m is independently 0, 1, or 2; and

n is an integer from 0 to 4.

- 44 { (46.) The compound of claim 45, wherein X is O.
(47.) The compound of claim 45, wherein X is S.
(48.) The compound of any one of claims 45-47, wherein Y is O.

42/49. The compound of any one of claims 45-48, wherein R^8 is a substituted or unsubstituted quinolinyl or isoquinolinyl.

43/50. The compound of claim 49, wherein the quinolinyl or isoquinolinyl group is attached to the main structure of the compound at a position on the carbon-only cyclic ring.

44/51. The compound of any of claims 45-50, wherein when one of R^7 and R^8 is hydrogen, the other is not substituted or unsubstituted phenyl, substituted or unsubstituted thienyl or substituted or unsubstituted 2-, 3- or 4-pyridyl.

45/52. The compound of any of claims 45-51, wherein the bicyclic ring in formula I is not substituted at the 6-position with $-S(O)_2NR^9R^{10}$ or $-S(O)_2NR^9R^{10}$.

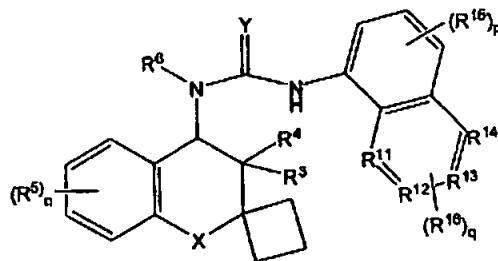
46 53. The compound of any of claims 45-51, wherein when the the bicyclic ring in formula I is substituted at the 6-position with $-S(O)_2NR^aR^b$ or $-S(O)_2NR^9R^{10}$, then R^a is hydrogen and R^b is methyl, and R^9 is hydrogen and R^{10} is methyl.

47 54. The compound of any of claims 45-53, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$, when R^9 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, or acyl.

48 55. The compound of any of claims 45-53, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$.

49 56. The compound of any of claims 45-53, wherein when R^5 is $-NR^9R^{10}$ and R^9 is $C(=L)-R^a$, then R^a is not substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrrolidinolyl, piperidinyl, azepeneonlyl, or pyridazinone.

57. A compound of the formula



(IV)

an analog thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable solvate thereof, a pharmaceutically acceptable hydrate thereof, an N-oxide thereof, a tautomer thereof, a regioisomer thereof, a stereoisomer thereof, a prodrug thereof or a polymorph thereof, wherein

R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl or $-NR^9R^{10}$, or R^3 and R^4 together form an oxo group;

each occurrence of R^5 is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted

or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, or $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^6 is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, $-OR^a$, $-SR^a$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^a or S;

one of $R^{11}-R^{14}$ is N and the remaining $R^{11}-R^{14}$ groups are CH or CR^a ;

each occurrence of R^{15} and R^{16} is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted

or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$.

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, $-OR^c$, $-SR^c$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e ;

each occurrence of m is independently 0, 1, or 2;

n is an integer from 0 to 4; and

p and q are independently 0, 1, 2, or 3.

58.

The compound of claim 57, wherein X is O.

51 59. The compound of claim 57, wherein X is S.

60. The compound of any one of claims 57-59, wherein Y is O.

52 61. The compound of any one of claims 57-60, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$, when R^9 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, or acyl.

62. The compound of any one of claims 57-60, wherein R^3 and R^4 are not $-OR^9$.

54 63. The compound of any one of claims 57-60, wherein when R^5 is $-NR^9R^{10}$ and R^9 is $C(=L)-R^a$, then R^a is not substituted or unsubstituted phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrrolidinolyl, piperidinyl, azepeneonlyl, or pyridazinone.

64. A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from:

(±)1-(3,4-Dihydro-1'-(methyl)spiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidine]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea,

(±)1-(2',3,3',4,5',6'-Hexahydrospiro-[2H-1-benzopyran-2,4'-pyran]-4-yl)-3-(isoquinoline-5-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(+)-1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(-)-1-(3,4-Dihydro-spiro-[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±)1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea,

233

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea,

(+) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-oxoisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmethyl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(pyridin-2-ylmethyl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methyl-1H-indazol-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-tert-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-[5-(4-bromophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(6-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-acetyl-1H-indazol-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(thieno[2,3-c]pyridine-3-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-([5-(4-bromophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl])urea,

234

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(2-furylmethyl)urea,

(±)1-(3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(quinolin-5-yl) urea,

(±)1-(3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-8-yl) urea,

1-((R)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea,

1-((R)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea,

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((R)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea,

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-((S)-1-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)urea,

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)methyl urea,

1-((S)-3,4-Dihydrospiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(4-trifluoromethylbenzyl)urea,

N-3,4-dihydrospiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylpiperidine-1-carboxamide,

N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea,

N-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl-N'-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea,

N'-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-5-yl)-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylurea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(+) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(-) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-7-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

1-(6,8-Difluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(8-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(7-Cyclopentyloxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea. Hydrochloride salt,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-methylaminosulfonyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

256

(±) 1-(7-Difluoromethoxy-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(8-Cyano-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(+) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(-) 1-(6,8-Difluoro-3,4-Dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-8-hydroxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-8-difluoromethoxy-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(-) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6,8-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Bromo-3,4-dihydro-7-methylspiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6,7-Dichloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-7-methyl-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea,



(±) 1-(6-Fluoro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(8-chloroisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(3-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-fluoro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(1-methylisoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Acetamido-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(6-Amino-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(7-Chloro-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-Dihydro-6-nitro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

N'-isoquinolin-5-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea,

(±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(1,1-dioxo-3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzothiopyran-2,1'-cyclobutane]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)urea,

(±) 1-(3,4-dihydro-spiro[2H-1-benzopyran-2,1'-cyclobutan]-4-yl)-3-(isoquinolin-5-yl)thiourea,

N'-isoquinolin-8-yl-N-3,3',4,4'-tetrahydro-2'H-spiro[chromene-2,1'-cyclobutan]-4-ylthiourea,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

65. A compound according to any one of claims 1-64, wherein the salt is (a) an inorganic acid addition salt selected from hydrochloride, sulphate, phosphate and nitrate, or (b) an organic

acid addition salt selected from acetate, oxalate, maleate, tartarate, citrate, mesylate, succinate and cinnamate.

66. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-65 and a pharmaceutically acceptable excipient.

67. The pharmaceutical composition according to claim 66, wherein the pharmaceutically acceptable excipient is a carrier or diluent.

68. A method for preventing, ameliorating or treating a vanilloid receptor mediated disease, disorder or syndrome in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.

69. The method according to claim 68, wherein the vanilloid receptor mediated disease, disorder or syndrome is a pain or inflammatory disease, disorder or syndrome mediated by vanilloid receptor 1 (VR1).

70. The method according to claim 68, wherein the disease, disorder or syndrome is selected from the group consisting of pain, acute pain, chronic pain, nociceptive pain, neuropathic pain, post-operative pain, dental pain, cancer pain, cardiac pain arising from an ischemic myocardium, pain due to migraine, arthralgia, neuropathies, neuralgia, trigeminal neuralgia nerve injury, diabetic neuropathy, neurodegeneration, retinopathy, neurotic skin disorder, stroke, urinary bladder hypersensitiveness, urinary incontinence, vulvodynia, gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, gastro-esophageal reflux disease, enteritis, ileitis, stomach-duodenal ulcer, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, celiac disease, an inflammatory disease such as pancreatitis, a respiratory disorder such as allergic and non-allergic rhinitis, asthma or chronic obstructive pulmonary disease, irritation of skin, eye or mucous membrane, dermatitis, pruritic conditions such as uremic pruritus, ferveescence, muscle spasms, emesis, dyskinesias, depression, Huntington's disease, memory deficits, restricted brain function, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia, arthritis, osteoarthritis, diabetes, obesity, urticaria, actinic keratosis,

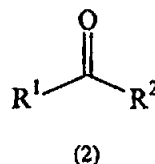
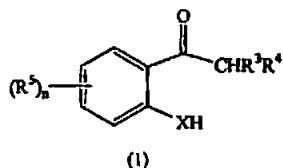
keratocanthoma, alopecia, Menière's disease, tinnitus, hyperacusis, anxiety disorders and benign prostate hyperplasia.

71. A method of treating pain in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.
72. The method of claim 71, wherein the pain is acute pain.
73. The method of claim 71, wherein the pain is chronic pain.
74. The method of claim 71, wherein the pain is post-operative pain.
75. A method of treating neuropathic pain in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.
76. A method of treating urinary incontinence in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.
77. A method of treating ulcerative colitis in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.
78. A method of treating asthma in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.
79. A method of treating inflammation in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-65.

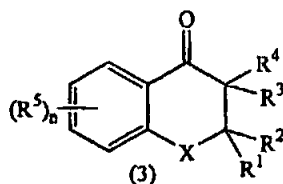
Neo

80. A process for the preparation of a compound of claim 1, wherein R^6 is hydrogen, which process comprises the steps of:

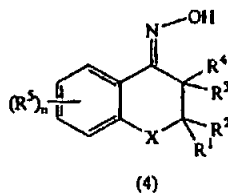
- (a) reacting the compound of formula (1) with a ketone of formula (2)



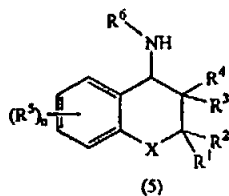
to form a compound of formula (3)



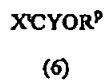
- (b) converting the compound of formula (3) to a compound of formula (4)



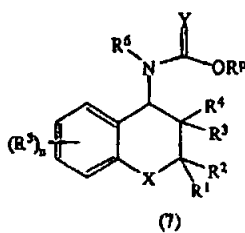
(c) reducing the compound of formula (4) with a reducing agent to form a compound of formula (5)



(d) reacting the compound of formula (5) with a compound of formula (6), wherein X' is a leaving group and R^p is hydrogen, alkyl or aryl,



to form a compound of formula (7)



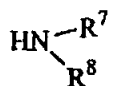
- (e) reacting the compound of formula (7) with a compound of formula (8)



to form the compound of claim 1.

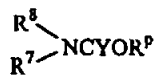
81. A process for the preparation of a compound of claim 1, wherein R^6 is hydrogen, which process comprises the steps of:

- (a) reacting an amine of formula (8) with a compound of formula (6), wherein X' is a leaving group and R^P is hydrogen, alkyl or aryl,

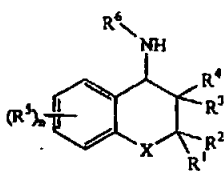


(6)

to form a compound of formula (9)

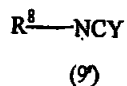


- (b) reacting the compound of formula (9) with a compound of formula (5)

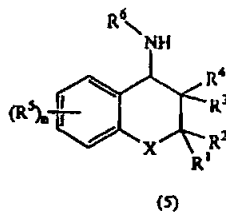


to form the compound of claim 1.

82. A process for the preparation of a compound of claim 1, wherein R^6 is hydrogen, which process comprises the step of reacting the compound of formula (9')

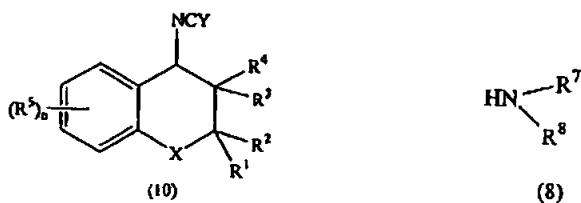


with a compound of formula (5)



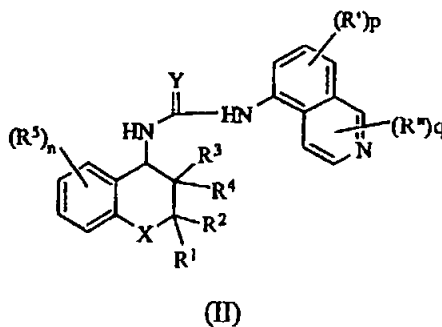
to form the compound of claim 1.

83. A process for the preparation of a compound of claim 1, wherein R⁶ is hydrogen, which process comprises the step of reacting an amine of formula (10) with a compound of formula (8)



to form a compound of claim 1.

84. A process for the preparation of a compound of formula:



wherein

X and Y are independently O, -S(O)_m, or NR^c;

R¹ and R² are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m;

243

R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl or $-NR^9R^{10}$, or R^3 and R^4 together form an oxo group;

each occurrence of R^5 is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

R^7 and R^8 are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, $-OR^a$, $-SR^a$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, $-OR^c$, $-SR^c$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl,

244

substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl; or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^e or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e ;

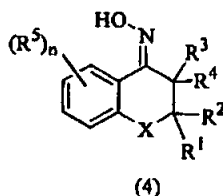
each occurrence of m is independently 0, 1, or 2;

n is an integer from 0 to 4; and

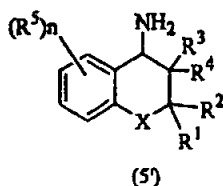
p and q are independently 0, 1, 2, or 3,

the process comprising the steps of:

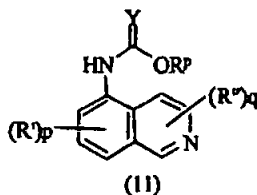
(a) reducing a compound of formula (4)



to form an amine of formula (5')

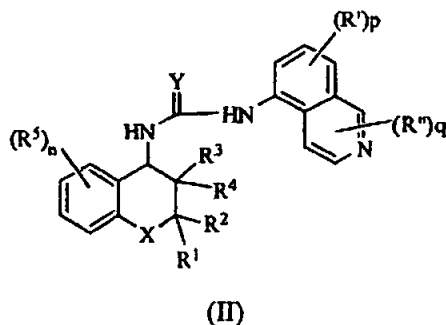


(b) reacting the amine of Formula (5') with a compound of formula (11)



wherein R^p is hydrogen, alkyl, or aryl, to form a compound of formula II.

85. A process for the preparation of a compound of formula:



wherein

X and Y are independently O, -S(O)_m, or NR^c;

R¹ and R² are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include one or more heteroatoms selected from O, NR⁹ or S(O)_m;

R^3 and R^4 are independently hydrogen, cyano, halogen, $-OR^9$, substituted or unsubstituted alkyl or $-NR^9R^{10}$, or R^3 and R^4 together form an oxo group;

each occurrence of R⁵ is independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, -OR⁹, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or

246

unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

R^9 and R^{10} are independently hydrogen, nitro, cyano, halogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=L)-R^9$, $-C(O)O-R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_m-R^9$, or $-S(O)_m-NR^9R^{10}$;

each occurrence of R^9 and R^{10} may be the same or different and is independently hydrogen, $-OR^a$, $-SR^a$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-NR^aR^b$, $-C(=L)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_m-R^a$ or $-S(O)_m-NR^aR^b$, or R^9 and R^{10} taken together with the nitrogen atom to which they are attached are joined together to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^a and R^b independently is hydrogen, $-OR^c$, $-SR^c$, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heteroarylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-C(=L)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-S(O)_m-R^c$, $-S(O)_m-NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, or a protecting group, or R^a and R^b taken together with the nitrogen atom

to which they are attached are joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^c and R^d is independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted alkynyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkenyl, substituted or unsubstituted cycloalkenylalkyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heteroaryl, substituted or unsubstituted heterocyclic group, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or a substituted or unsubstituted heteroarylalkyl or a protecting group, or R^c and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached may be joined to form an optionally substituted 3 to 7 membered saturated or unsaturated cyclic ring, which may optionally include at least two heteroatoms selected from O, NR^c or S;

each occurrence of R^e is independently hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl;

each occurrence of L is independently O, S, or NR^e;

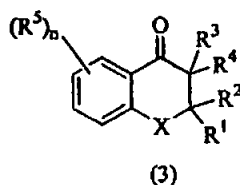
each occurrence of m is independently 0, 1, or 2;

n is an integer from 0 to 4; and

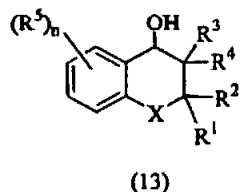
p and q are independently 0, 1, 2, or 3,

the process comprising the steps of:

- (a) reducing a compound of Formula (3)



to form a compound of formula (13)

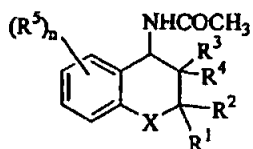


(b) reacting the compound of formula (13) with a compound of formula (6'), wherein X' is a leaving group



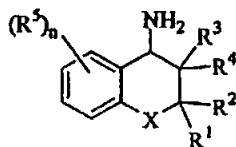
(6')

to form a compound of formula (14)



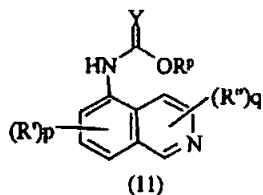
(14)

(c) hydrolysing the compound of Formula (14) with a base to form a compound of formula (15)



(15)

(d) reacting the compound of formula (15) with a compound of formula (11)



(11)

, wherein R^p is hydrogen, alkyl, or aryl, to form a compound of formula II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/002814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/10 C07D493/10 C07D405/12 C07D417/12 C07D495/04
C07D413/12 C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/075463 A (UNIV LIEGE [BE]; UNIV BRUXELLES [BE]; SEBILLE SOPHIE [BE]; PIROTTE BER) 18 August 2005 (2005-08-18) example 50	1-3,5,6, 8-11,13, 15,16, 18-25, 27,28
X	WO 00/03681 A2 (AXYS PHARM INC [US]; BREITENBUCHER JAMES GUY [US]; HUI HON C [US]; FIG) 27 January 2000 (2000-01-27) examples 7,8 ----- -/-	1,3,5,6, 8-11,13, 14,16, 19-25, 28,29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2007

Date of mailing of the international search report

31/01/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, Jeroen

249

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/002814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 661 676 A (LIPHA [FR]) 8 November 1991 (1991-11-08) composé 13	1-3,5,6, 8-11,13, 14,16, 18-25,28
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 July 2005 (2005-07-03), XP002414754 order Number: T5391554 abstract	1-3,5,6, 8-11,13, 14,16, 19-25, 27,28
X	& "Ambinter Stock Screening Collection" 3 July 2005 (2005-07-03), AMBINTER, 50, AVENUE DE VERSAILLES, PARIS, F-75016, FRANCE	1-3,5,6, 8-11,13, 14,16, 19-25, 27,28
A	WO 03/080578 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; BROWN REBECCA ELIZABETH [GB]; DOUGHTY VICTOR) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application examples 10,27,29,31,79-92	1,66,68, 71,75-85
P,X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 January 2006 (2006-01-24), XP002414755 order Number: T5516523	1-3,5,6, 8-11,13, 14,16, 19-25, 27,28
P,X	& "Enamine Screening Library" 24 January 2006 (2006-01-24), ENAMINE, 12 ALEXANDRA MATROSOVA STREET, KIEV, 01103, UKRAINE	1-3,5,6, 8-11,13, 14,16, 19-25, 27,28

250

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/002814

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 68-79 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/002814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005075463	A	18-08-2005	CA EP	2551575 A1 1589015 A1
				18-08-2005 26-10-2005
WO 0003681	A2	27-01-2000	AU	4997199 A
				07-02-2000
FR 2661676	A	08-11-1991	NONE	
WO 03080578	A	02-10-2003	AU CA EP JP US	2003214442 A1 2479150 A1 1490340 A1 2005526798 T 2005107388 A1
				08-10-2003 02-10-2003 29-12-2004 08-09-2005 19-05-2005

25

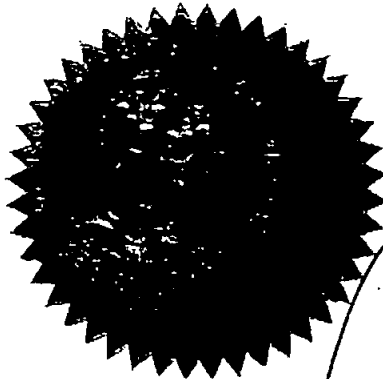
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
KATHLEEN A DONOVAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF BERGEN

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 2ND DAY OF JULY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A296133
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Como Notario Veintiséis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

25. ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Castillo Grau & Associates

Law Offices

P.O. Box 251473

Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

domiciliado en (2) Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-De-Fonds-Suiza

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

.....
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)
Ciudad de Mahwah, País de Bergen
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

Firma/Signature By:

Name: Sean E. Ryder, Esq.

Title: Director of Intellectual Property

Corporate Seal to be Affixed

Director de Propiedad Intelectual

POWER OF ATTORNEY

(1) GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

domiciled in (2) Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-De-Fonds-Switzerland

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

.....
with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)
City of Mahwah, County of Bergen
State of New Jersey, United States of America

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

25 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
Glenmark Pharmaceuticals S.A.
Chemin de la Combeta 5
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
+41 (0)32 729 3550 - +41 (0)32 729 3560

STATE OF NEW JERSEY,
COUNTY OF BERGEN} SS.:

I, Kathleen A. Donovan, Clerk of the County of Bergen
(the same being an office of Record of the aforesaid County,
having by law a seal)

DO HEREBY CERTIFY, That, Jennifer E. Byrne
whose name is subscribed to the attached certificate of acknowledgement, proof or affidavit, was at the time of taking said
acknowledgement, proof or affidavit, a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn and residing in said State, and was, as such
NOTARY PUBLIC, an officer of said State duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify
the proof and acknowledgement of deeds for the conveyance of land, tenements or hereditaments, and other instruments in writing to be
recorded in said State; and that the said acknowledgement is duly executed and taken according to the laws of said State, and that I am
well acquainted with his/her handwriting and verily believe the signature to the attached certificate is his/her genuine signature.

And I do further certify that the impression of the seal of such NOTARY PUBLIC is not required by the laws of this State to be
filed in my office.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this

27th day of June A.D., 20 07
Kathleen A. Donovan Clerk
Deputy

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

25 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los 19 días del mes de Junio de 2007
compareció personalmente ante mí, Notario
Público el/la señor(a) Sean E. Ryder, Esq.

A quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la firma que
antecede y dice

SEAN E. RYDER, ESQ.
es auténtica; que el signatario desempeña el
cargo de

Director de Propiedad Intelectual
de **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

que tiene facultad para otorgar este poder;

y que dicha compañía está domiciliada en

Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-
De-Fonds, Suiza

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de Suiza

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos y
de todo ello da fe..

Dado y firmado en Ciudad de Mahwah,
País de Bergen, Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América

El Notario Público

(Con Apostilla)

Como Notario Veintidós del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

25 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISER

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this 19th day of June of 2007
personally appeared before me, a Notary Public,
Sean E. Ryder, Esq.

to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceeding signature reading

Sean E. Ryder, Esq.
is authentic; that the signor at present fills the
post of

Director of Intellectual Property
of **GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.**

and that he/she is empowered to grant this
power;

and that said company is domiciled in

Chemin de la Combeta 5, CH-2300 La Chaux-
De-Fonds, Switzerland

and actually exists and is organized in

accordance with the laws of Switzerland

All the foregoing facts are known to the Notary
due to his/her having examined the respective
documents to which he/she, the Notary, attests.

Granted and signed in City of Mahwah
County of Bergen, State of New Jersey,
United States of America.

Notary Public

(With Apostille)

JENNIFER E. BYRNE

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires July 7, 2009

**EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

.(21) No. SOLICITUD		.(51) INT.CL: C07D 491/10; C07D 495/04; C07D 493/10; C07D 413/12
.(22) FECHA DE PRESENTACION		.(71) SOLICITANTE: GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.
.(30) PRIORIDAD		
.(31) No. DE SOLICITUD	1269/MUM/2005 60/730,660 996/MUM/2006 60/807,205	.(72) INVENTOR(ES): Laxmikant Atmaram Gharat Uday Mukund Joshi Neelima Khairatkar Joshi
.(32) FECHA DE PRESENTACION	Octubre 7, 2005 Octubre 26, 2005 Junio 26, 2006 Julio 13, 2006	
.(33) PAIS	India E.U.A. India E.U.A.	.(74) APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: DERIVADOS BENZOFUSIONADOS SUSTITUIDOS Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR VANILOIDE

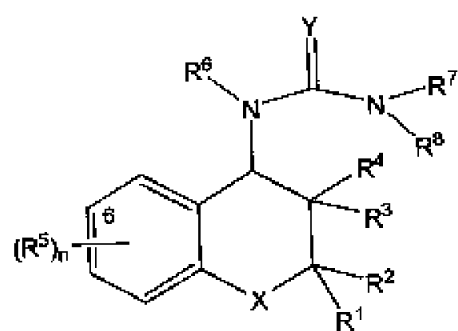
.(57) RESUMEN

La presente invención está relacionada con derivados benzofusionados sustituidos, que pueden utilizarse como ligandos del receptor vaniloide, con métodos de tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por receptores vaniloide utilizando estos, y procesos para su elaboración.

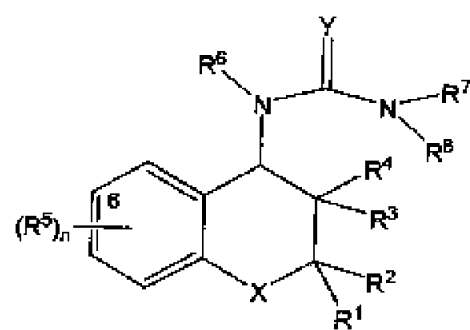
Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

28

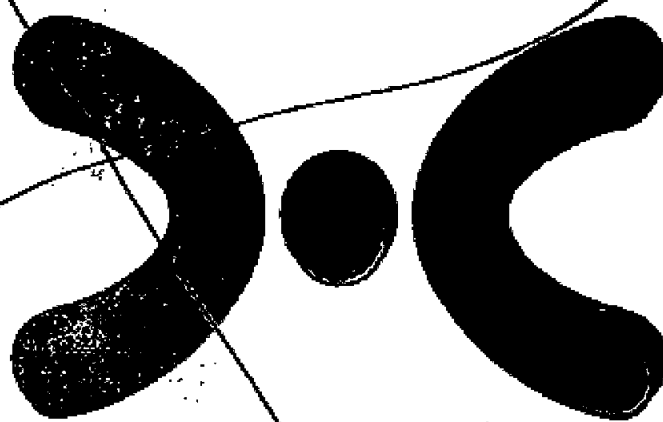


(I)



(I)

TECHNOLOGIES
XCL



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-045550- -00000-0000

Fecha: 2008-05-06 16:11:39 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 258

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edwar Navarro

Firma Responsable

Fecha 06-05-2008

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Celular: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

260

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 45550
	Solicitud internacional	PCT/IB2006/002814
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8306

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

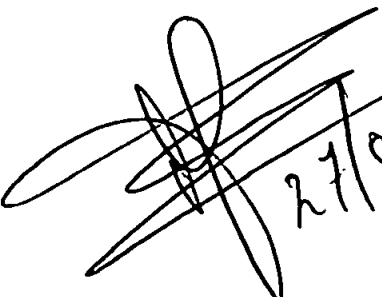
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpali _____ 27 JUN, 2008

 27/08/08