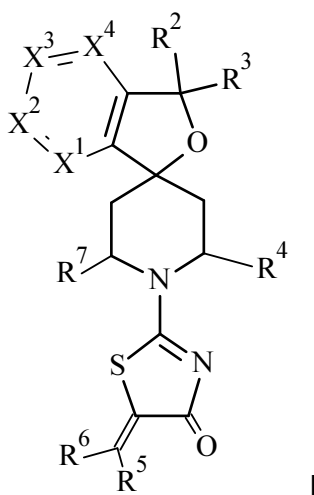


ESPIRO-TIAZOLONAS

La presente invención proporciona espiro-tiazolonas, que actúan como moduladores del receptor V1a, y en particular, como antagonistas del receptor V1a, su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos. Los presentes compuestos son útiles como agentes terapéuticos que actúan de manera periférica y central en condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por cambio de fase, en particular, descompensación horaria.

Campo técnico

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



en el que los sustituyentes y variables son como se describen más adelante y en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los presentes compuestos son antagonistas del receptor V1a, útiles para el tratamiento de trastornos del espectro autista.

Técnica antecedente

Se conocen tres receptores de vasopresinas, todos pertenecientes a la clase I de receptores acoplados a proteína G. El receptor V1a se expresa en el cerebro, hígado, músculo vascular liso, pulmón, útero y testículos, el receptor V1b o V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria, el receptor V2 se expresa en el riñón, donde regula la reabsorción de agua y media los efectos antidiuréticos de vasopresina (Robben, *et al.*)¹. Los compuestos con actividad en el receptor de V2 pueden por tanto causar efectos secundarios en la homeostasis de la sangre.

El receptor de oxitocina está relacionado con la familia del receptor de

vasopresina y media los efectos de la neurohormona oxitocina en el cerebro y en la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann)². El antagonismo del receptor de oxitocina central puede por tanto conducir a efectos ansiogénicos, que se consideran como efectos secundarios no deseados.

En el cerebro, la vasopresina actúa como un neuromodulador y está elevada en la amígdala durante el estrés (Ebner, *et al.*)³. Se sabe que los sucesos vitales estresantes pueden activar depresiones importantes y ansiedad (Kendler, *et al.*)⁴ y que ambos tienen una comorbilidad muy elevada, con la ansiedad precediendo a menudo a una depresión importante (Regier, *et al.*)⁵. El receptor V1a se expresa de manera extensa en el cerebro, y en particular en las áreas límbicas como la amígdala, el septo lateral y el hipocampo, que juegan un papel importante en la regulación de la ansiedad. De hecho, los ratones *knockout* en V1a muestran una reducción del comportamiento ansioso en el laberinto, el campo abierto y la caja de luz-oscuridad (Bielsky, *et al.*)⁶. La regulación negativa del receptor V1a usando inyección de oligonucleótido antisentido en el septo también causa una reducción en el comportamiento ansioso (Landgraf, *et al.*)⁷. La vasopresina o el receptor V1a también están implicados en otros trastornos neurofisiológicos: los estudios genéticos relacionaron el polimorfismo de secuencia en el promotor del receptor V1a humano con trastornos del espectro autista (Yirmiya, *et al.*)⁸, se demostró que la administración intranasal de vasopresina influencia la agresividad en varones humanos (Thompson, *et al.*)⁹ y se descubrió que los niveles de vasopresina están elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind, *et al.*)¹⁰ y en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus, *et al.*)¹¹.

Los trastornos del espectro autista (TEA) son una afección clínicamente heterogénea caracterizada por defectos en la socialización y el lenguaje. Los TEA incluyen un amplio abanico de anomalías que incluyen una incapacidad auténtica de organizar relaciones afectivas, anomalías en el comportamiento en interacciones sociales recíprocas, comunicación verbal y no verbal, interés limitado por el ambiente circundante asociado con movimientos estereotipados y juegos repetitivos (Bourreau *et al.*, 2009)¹². La investigación hasta la fecha indica que puede estar relacionada una predisposición genética, pero también tienen que tenerse en consideración factores ambientales (Bourgeron, 2009)¹³. Actualmente no hay un tratamiento biológico/farmacológico efectivo para los TEA.

El núcleo supraquiasmático (NSC) es el reloj endógeno del organismo que regula los ritmos circadianos y se sabe que es rico en neuronas de vasopresina (Kalsbeek *et al.* 2010)¹⁴, que producen y liberan vasopresina con un ritmo circadiano de 24 horas (Schwartz *et al.* 1983)¹⁵. No se pudo demostrar un efecto regulador

principal de vasopresina sobre el ritmo circadiano por la técnica anterior. La rata de Brattleboro, una cepa de rata que carece de forma natural de vasopresina debido a una mutación puntual, no tiene defectos evidentes en su ritmo circadiano (Groblewski *et al.* 1981)¹⁶. La inyección de vasopresinas directamente en el NSC del hámster no tuvo efecto sobre el cambio de fase circadiana (Albers *et al.* 1984)¹⁷. Por el contrario, se demostró que los receptores de vasopresina modulan el reloj circadiano de una manera más sutil. Yamaguchi *et al.* (2013)¹⁸ demostraron que ratones *knockout* en V1a y doble *knockout* en V1a/V1b muestran un reentrenamiento más rápido al nuevo ciclo de luz/oscuridad después de un avance de fase o retraso de fase circadiana, un experimento que imita el desfase horario en seres humanos. Se obtuvo el mismo resultado después de la administración crónica con una mezcla de antagonistas de molécula pequeña de V1a y V1b mediante una minibomba directamente en el NSC.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, medicamentos que los contienen y su fabricación, así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que se asocian con la modulación del receptor V1a, y en particular con el antagonismo del receptor V1a. Un objeto adicional de la invención es proporcionar inhibidores selectivos del receptor V1a, ya que se espera que la selectividad por el receptor V1a proporcione un bajo potencial de causar efectos secundarios no deseados fuera de la diana, tales como los discutidos anteriormente.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

La expresión "alquilo C₁₋₆", sola o junto con otros grupos, significa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo en general comprende de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), *t*-butilo (*terc*-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo, 1,2-dimetil-propilo y similares. Los grupos "alquilo C₁₋₆" particulares tienen de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). Un grupo específico es metilo.

La expresión "alquenilo C₂₋₆", sola o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático insaturado monovalente de cadena ramificada o lineal

de dos a seis átomos de carbono, preferentemente de dos a cuatro átomos de carbono.

La expresión "halógeno-alquilo C₁₋₆", sola o junto con otros grupos, se refiere a alquilo C₁₋₆, tal como se define en el presente documento, que está sustituido con uno o varios halógenos, en particular 1-5 halógenos, más en particular 1-3 halógenos ("halógeno-alquilo C₁₋₃"), específicamente 1 halógeno o 3 halógenos. Un halógeno particular es flúor. Un "halógeno-alquilo C₁₋₆" particular es "flúor-alquilo C₁₋₆". Los ejemplos son CH₂F, CHF₂ y CF₃.

El término "hidrógeno", solo o en combinación con otros términos, incluye isótopos del tipo ¹H (H) o ²H (D).

El término "hidroxi", solo o junto con otros grupos, se refiere a -OH.

El término "oxo", solo o junto con otros grupos, se refiere a =O.

El término "halógeno" solo o junto con otros grupos, indica cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) y bromo (Br).

La expresión "alcoxi C₁₋₆", sola o junto con otros grupos, significa un radical -O-alquilo C₁₋₆ que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en el que el grupo alquilo en general comprende de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (*terc*-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Los grupos "alcoxi C₁₋₆" particulares tienen de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₄"). Un grupo específico es OMe.

El término "heteroarilo", solo o junto con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo aromático de 4 a 8 miembros o múltiples anillos condensados que contienen de 6 a 14, en particular de 6 a 10 átomos de anillo y que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente entre N, O y S, en particular N y O, o 4 átomos de N. Los grupos "heteroarilo" particulares son piridinilo, 1H-pirrolilo, furanilo, 1H-pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furo[3,2-b]piridinilo y oxazolilo.

El término "heterociclilo", solo o junto con otros grupos, indica un sistema de anillo monovalente mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4 a 9 átomos de anillo, que contiene 1, 2, o tres heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, siendo el resto de los átomos carbono. Bicíclico significa que consiste en dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa a los dos anillos es bien un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos

de anillo. Los ejemplos de heterociclilo saturado monocíclico son azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotieno, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahydropirano, tetrahydrotiopirano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino, u oxazepano. Los ejemplos de heterociclilo bicíclico saturado son 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo, o 3-tia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterociclilo parcialmente insaturado son dihydrofurilo, imidazolino, dihydro-oxazolilo, tetrahydro-piridino, o dihydropirano. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" son piperidino, tetrahydropirano, dihydro-2H-piran-3(4H)-ilo, azepano y similares.

Los ejemplos de "heterociclilo" condensado con fenilo son 2,3-dihidro-1H-indeno, 4H-tiopirano, 5-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzacepino, 2-1,3-dihidro-2H-indolilo e isocromen-4(3H)-ilo, tioxantenilo, xantenilo y similares.

Los ejemplos de "cicloalquilo C₃₋₆" condensado con fenilo son difluoreno, 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anuleno, 5H-dibenzo[a,d][7]anuleno y similares.

El término "arilo" indica un sistema de anillo monovalente carbocíclico mono o bicíclico que comprende de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Un ejemplo particular es fenilo.

La expresión "halógeno-arilo" se refiere a un resto de arilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más halógenos, tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos son grupos cloro-arilo, tales como grupos cloro-fenilo y fluoro-arilo, tales como fluoro-fenilo.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₉", sola o junto con otros grupos, indica un grupo hidrocarburo monovalente saturado monocíclico o bicíclico de 3 a 9 átomos de carbono de anillo, en particular, un grupo hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 7 ("cicloalquilo C₃₋₇") o de 3 a 6 ("cicloalquilo C₃₋₆") átomos de carbono de anillo. Bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común, es decir, el puente que separa a los dos anillos es bien un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo C₃₋₉ particulares son monocíclicos. Los ejemplos son ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o hexahidro-1,2,4-(metanotriil)pentalen-5(1H)-ilo.

La expresión "cicloalqueno C_{3-6} ", sola o junto con otros grupos, se refiere a grupos alqueno cíclicos tal como se definen en el presente documento.

La expresión "uno de X^1 , X^2 , X^3 es C-R¹ y X^4 es N" significa que cuando X^4 es N, al menos uno de X^1 , X^2 o X^3 es C-R¹.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que son adecuadas para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales. Los ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Los ácidos particulares son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. En particular, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido fumárico.

Las expresiones "transportador farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a transportadores y sustancias auxiliares, tales como diluyentes o excipientes, que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación.

La expresión "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar ingredientes especificados en las cantidades especificadas. En particular, abarca un producto que comprende uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

La expresión "concentración inhibidora media máxima" (CI_{50}) indica la concentración de un compuesto particular necesaria para obtener el 50 % de inhibición de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de CI_{50} pueden convertirse logarítmicamente a valores de pCI_{50} ($-\log CI_{50}$), en los que valores mayores indican mayor potencia exponencialmente. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, las concentraciones empleadas. El valor de CI_{50} puede convertirse a una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). La expresión "constante de inhibición" (K_i) indica la afinidad de unión absoluta de un

inhibidor particular para un receptor. Se mide usando ensayos de competición de unión y es igual a la concentración donde el inhibidor particular ocuparía el 50 % de los receptores si no estuviese presente un ligando que compita (por ejemplo, un radioligando). Los valores de K_i pueden convertirse logarítmicamente a valores de pK_i ($-\log K_i$), en los que valores mayores indican mayor potencia exponencialmente.

El término "antagonista" indica un compuesto que disminuye o evita la acción de otro compuesto, tal como se define, por ejemplo en Goodman Y Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7ª ed." en la página 35, Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. En particular, los antagonistas se refieren a compuestos que atenúan el efecto de un agonista. Un "antagonista competitivo" se une al mismo sitio de un receptor que el agonista, pero no activa al receptor, por lo tanto bloquea la acción del agonista. Un "antagonista no competitivo" se une a un sitio alostérico (no agonista) sobre el receptor para evitar la activación del receptor. Un "antagonista reversible" se une de manera no covalente al receptor, por lo tanto, puede "eliminarse". Un "antagonista irreversible" se une covalentemente al receptor y no puede desplazarse por ligandos competitivos o lavados.

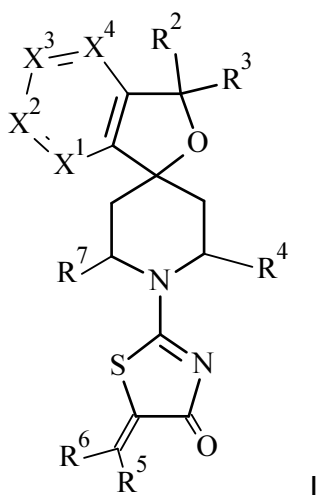
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, del estado de enfermedad que se esté tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativo del paciente, la vía y forma de administración, el juicio del médico tratante o practicante veterinario, y otros factores.

Las expresiones "tal como se define en el presente documento" y "tal como se define en el presente documento" cuando se refieren a una variable incorporan a modo de referencia la definición amplia de la variable así como definiciones preferidas, más preferidas y lo más preferidas, en caso de haberlas.

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser el necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

Las expresiones "espectro autista" y "trastornos del espectro autista" resumen afecciones clasificadas como trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen, pero sin limitación autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE), trastorno desintegrativo infantil, síndrome de Rett y de X frágil, en particular, autismo. Estos trastornos se caracterizan típicamente por deficiencias sociales, dificultades de comunicación, comportamientos e intereses estereotipados o repetitivos, y retrasos cognitivos.

En detalle, la presente invención proporciona compuestos de fórmula general I



en la que

X^1 C-R¹ o N;

X^2 C-R¹ o N;

X^3 C-R¹ o N;

X^4 C-R¹ o N;

en donde

i) uno de X^1 , X^2 , X^3 es C-R¹ y X^4 es N,

ii) cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es C-R¹;

R^1 cada uno por separado se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

o R^2 y R^3 juntos son =O,

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno,

ii) cicloalquilo C₃₋₇,

iii) cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno y alquilo C₁₋₆,

iv) alquilo C₁₋₆,

v) alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆, NH(C=O)O-alquilo C₁₋₆ y -O-Si(alquilo C₁₋₆)₃;

vi) arilo,

vii) arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno y alquilo C₁₋₆,

viii) heteroarilo, y

ix) heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C₁₋₆,

ii) alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, halógeno, alcoxi C₁₋₆, -O-C(=O)-alquilo C₁₋₆,

$N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NH(C=O)O\text{-alquilo } C_{1-6}$, $SO_2\text{-alquilo } C_{1-6}$ y $-O\text{-Si}(\text{alquilo } C_{1-6})_3$;

- iii) alquenilo C_{2-6}
- iv) arilo,
- v) arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno y alquilo C_{1-6} ;
- vi) cicloalquilo C_{3-9} ,
- vii) cicloalquilo C_{3-9} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre $-(C=O)O\text{-alquilo } C_{1-6}$, oxo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;
- viii) heterociclilo,
- ix) heteroarilo, y
- x) heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

o R^5 y R^6 juntos se seleccionan entre el grupo que consiste en

- i) cicloalquilo C_{3-9} , opcionalmente condensado con uno o dos de fenilo,
- ii) cicloalquilo C_{3-9} , opcionalmente condensado con fenilo, en el que el resto fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno, hidroxilo, $(C=O)O\text{-alquilo } C_{1-6}$, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ,
- iii) cicloalquenilo C_{3-6} ,
- iv) heterociclilo, opcionalmente condensado con uno o dos de fenilo, y
- v) heterociclilo, opcionalmente condensado con fenilo, en el que el resto heterociclilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre oxo, $(C=O)O\text{-alquilo } C_{1-6}$ y $SO_2\text{-alquilo } C_{1-6}$ o en el que el resto de fenilo se sustituye con uno o más halógenos;

R^7 es hidrógeno;

o R^4 y R^7 juntos son $-(CH_2)_n-$; y

n es 2, 3 o 4;

o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que

X^1 $C\text{-}R^1$ o N;

X^2 $C\text{-}R^1$ o N;

X^3 $C\text{-}R^1$;

X^4 C- R^1 o N;

en donde

i) uno de X^1 o X^2 es C- R^1 y X^4 es N, o

ii) cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es C- R^1 ;

R^1 cada uno por separado es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

o R^2 y R^3 juntos son =O,

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno,

ii) cicloalquilo C_{3-7} ,

iii) alquilo C_{1-6} ,

iv) alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , -O-C(=O)-alquilo C_{1-6} , NH(C=O)O-alquilo C_{1-6} y -O-Si(alquilo C_{1-6})₃;

v) arilo,

vi) arilo sustituido con halógeno, y

vii) heteroarilo;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) alquilo C_{1-6} ,

ii) alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino, halógeno, alcoxi C_{1-6} , -O-C(=O)-alquilo C_{1-6} , N(alquilo C_{1-6})₂, NH(C=O)O-alquilo C_{1-6} , SO₂-alquilo C_{1-6} y -O-Si(alquilo C_{1-6})₃;

iii) alquenilo C_{2-6}

iv) arilo,

v) arilo sustituido con halógeno,

vi) cicloalquilo C_{3-9} ,

vii) heterociclilo,

viii) heteroarilo, y

ix) heteroarilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

individualmente entre halógeno, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ;

o R^5 y R^6 juntos se seleccionan entre el grupo que consiste en

i) cicloalquilo C_{3-9} , opcionalmente condensado con uno o dos de fenilo,

ii) cicloalquilo C_{3-9} , opcionalmente condensado con fenilo, en el que el resto fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno, hidroxilo, y alcoxi C_{1-6} ,

iii) cicloalqueno C_{3-6} ,

iv) heterociclilo, opcionalmente condensado con uno o dos de fenilo, y

v) heterociclilo, opcionalmente condensado con fenilo, en el que el resto heterociclilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno, oxo, $(C=O)O$ -alquilo C_{1-6} y SO_2 -alquilo C_{1-6} o en el que el resto de fenilo se sustituye con uno o más halógenos;

R^7 es hidrógeno;

o R^4 y R^7 juntos son $-(CH_2)_n-$; y

n es 2.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que

X^1 $C-R^1$ o N;

X^2 $C-R^1$ o N;

X^3 $C-R^1$;

X^4 $C-R^1$ o N;

en donde

i) uno de X^1 , X^2 , X^3 es $C-R^1$ y X^4 es N, o

ii) cada uno de X^1 , X^2 , X^3 y X^4 es $C-R^1$;

R^1 cada uno por separado es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

o R^2 y R^3 juntos son $=O$,

R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en

i) hidrógeno,

- ii) alquilo C₁₋₆, y
- iii) alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados individualmente entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₆;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en

- i) alquilo C₁₋₆ sustituido con un alcoxi C₁₋₆;
- ii) arilo,
- iii) arilo sustituido con halógeno, y
- iv) heteroarilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados individualmente entre halógeno y alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es hidrógeno.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que

- i) X¹ es N, X² es CH, X³ es CH y X⁴ es CH,
- ii) X¹ es CH, X² es CH, X³ es CH y X⁴ es CH, o
- iii) X¹ es CH, X² es CH, X³ es CH y X⁴ es N.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que X¹ es CH, X² es CH, X³ es CH y X⁴ es CH.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R² es hidrógeno y R³ es hidrógeno.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R⁵ es hidrógeno, metilo, -CH₂-OCH₃, -CH₂-OH o -CD₃.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R⁵ es hidrógeno.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R⁵ es metilo.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R⁶ es fenilo, halógeno-fenilo, halógeno-piridinilo, metil-piridinilo, dimetil-oxazolilo o -CH₂-OCH₃.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R⁶ es fenilo, cloro-

fenilo, fluoro-piridinilo, cloro-piridinilo, metil-piridinilo, dimetil-oxazolilo o $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R^6 es fenilo o cloro-fenilo.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, en la que R^6 es fluoro-piridinilo, cloro-piridinilo o metil-piridinilo.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

1'-{(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona y (5Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

8-{(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3'H-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octan-3,1'-[2]benzofuran]-3'-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(4-clorobenciliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-benciliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(6-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-

1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-dimetoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[(4-clorofenil)(ciclopropil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2-fluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(1-ciclohexiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(1-ciclohexiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-

tiazol-4(5H)-ona,

5-(propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(piridin-4-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(piridin-4-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(piridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(furan-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(piridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(piridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(piridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

4-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo,

(5E/Z)-5-(1-ciclopropiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1-ciclopentiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-

1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2-cloropiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1-metoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1-fluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-ciclohexiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-ciclopentiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[hexahidro-1,2,4-(metanotriil)pentalen-5(1H)-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,1-dioxidotetrahidro-4H-tiopiran-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(2-fluoropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-[1-(1,3-tiazol-2-il)etiliden]-

1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

{(2E)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]propil}carbamato de *terc* butilo,

clorhidrato de (5E)-5-(1-aminopropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (1:1),

(5E/Z)-8-cloro-5-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona,

5-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-difluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(but-3-en-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

diacetato de 2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]propan-1,3-diilo,

(5E/Z)-5-(2-metoxiciclohexiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(3E/Z)-3-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona,

5-ciclobutiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(dihidro-2H-piran-3(4H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2-metilpiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etiliden]-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(4E/Z)-4-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-

iliden]azepan-1-carboxilato de *terc* butilo,

clorhidrato de (5E/Z)-5-(azepan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(difenilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(2-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(2-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-metoxipiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1H-isocromen-4(3H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(3E/Z)-3-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo,

(5E/Z)-5-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(piridin-2-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(2-metoxi-1-feniletaliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(piridin-3-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(piridin-4-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-

il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[bis(4-clorofenil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[bis(4-fluorofenil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(9H-tioxanten-9-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(9H-xanten-9-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(9H-fluoren-9-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(1H-imidazol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(furo[3,2-b]piridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[di(piridin-2-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-dicloropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(heptan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-

4(5H)-ona,

5-(dicropropilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(2,6-dimetilheptan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(1H-imidazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(dicropentilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-[di(piridin-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(2,4-dimetilpentan-3-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(metilsulfonil)propan-2-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(di-1H-pirrol-2-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(2-hidroxi-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(dicrohexilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(2-hidroxi-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(ciclopent-2-en-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-

benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

1'-{(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[5-(díciclopropilmetiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[(5E)-5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-feniletilden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[(5Z)-5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-feniletilden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[(5Z)-5-(2-hidroxi-1-feniletilden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[(5E)-5-(2-hidroxi-1-feniletilden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5Z)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxi-etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-

3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

(5Z)-5-(1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)-2-metilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(3-metilpiridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

1'-[(5Z)-4-oxo-5-(1-feniletiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

1'-[(5E)-4-oxo-5-(1-feniletiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

(5Z)-5-[1-(3-fluoropiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

{(2E/Z)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-2-feniletil}carbamato de *terc* butilo,

trifluoroacetato de (5E/Z)-5-(2-amino-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-dihidro-2H-inden-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-dimetoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(2-metoxiciclohexiliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(piridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-

1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-(1H-isocromen-4(3H)-iliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona, y

(5E)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

1'-{(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

5-(1,3-dimetoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(2-fluoropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(2-metoxi-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(2-hidroxi-1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietyliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-(1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-(1-feniletilden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

1'-[(5Z)-4-oxo-5-(1-feniletilden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona,

(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona,

(5Z)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona, y

(5E)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en el presente documento, siempre que se preparen

mediante un proceso tal como se define en el presente documento.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, para el uso como sustancia terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades y trastornos que se asocian con el antagonismo del receptor V1a.

Una determinada realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, para el uso como sustancia terapéuticamente activa que actúa periférica y centralmente en las condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por cambio de fase, en particular, descompensación horaria.

Una determinada realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Una determinada realización de esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para actuar periférica o centralmente en las condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por cambio de fase, en particular, descompensación horaria.

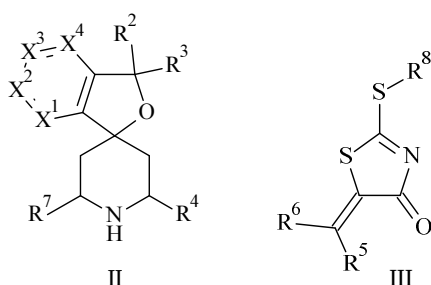
Una determinada realización de esta invención se refiere a un método para el uso de un compuesto tal como se describe en el presente documento, que actúa de manera periférica y central en condiciones de secreción inadecuada de vasopresina, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia, comportamiento agresivo y trastornos del sueño por cambio de fase, en particular, descompensación horaria, comprendiendo dicho método administrar dicho compuesto de fórmula I a un ser humano o a un animal.

Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o tautómeros así como sus solvatos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto ocurrir como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereoisómeros individuales. Los centros asimétricos individuales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos isómeros ópticos posibles y diastereoisómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos en esta invención. Se pretende que la presente invención abarque todas tales formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden lograrse como se conoce en la técnica mediante la modificación adecuada de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos de tal forma que se aíslan los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía.

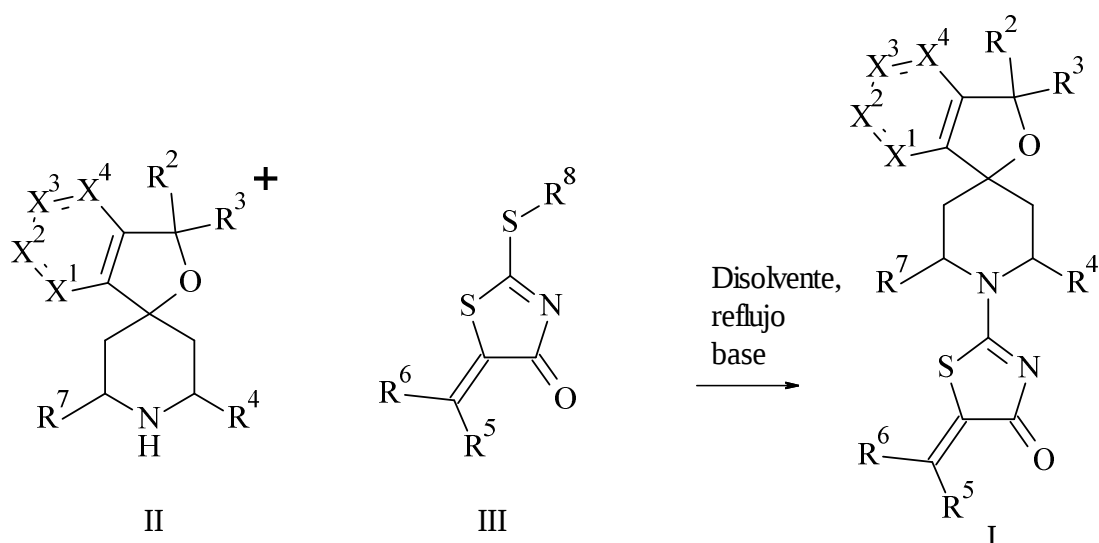
Los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse de acuerdo con los siguientes procesos.

En una realización determinada, los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden fabricarse de acuerdo con un proceso que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)



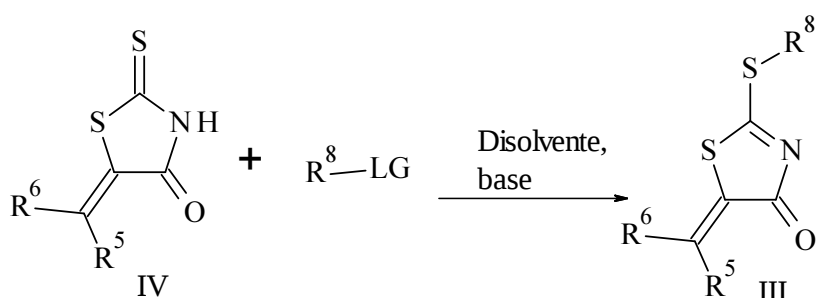
para obtener un compuesto de fórmula (I) en el que X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se han definido anteriormente en el presente documento para la fórmula (I).

Los procesos se describen en más detalle con los siguientes esquemas generales A a I y los procedimientos 1 a 7.



Esquema 1: Esquema General A

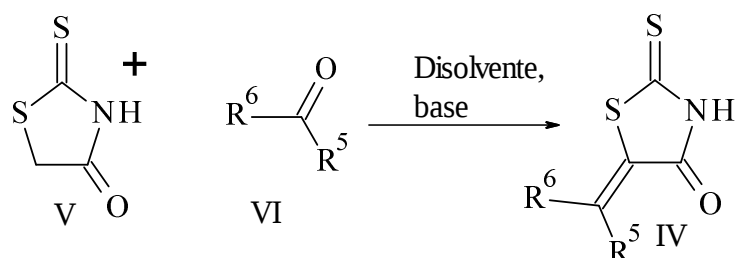
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante condensación térmica de una amina secundaria de fórmula (II) y una 2-sulfanil-tiazol-4-ona de fórmula (III). Las aminas secundarias de fórmula (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica o descritos posteriormente en el presente documento. Las síntesis de compuestos de fórmula (III) se explican en los esquemas generales B y C más adelante en el presente documento. El esquema general A se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con el procedimiento general 5.



Esquema 2: Esquema General B

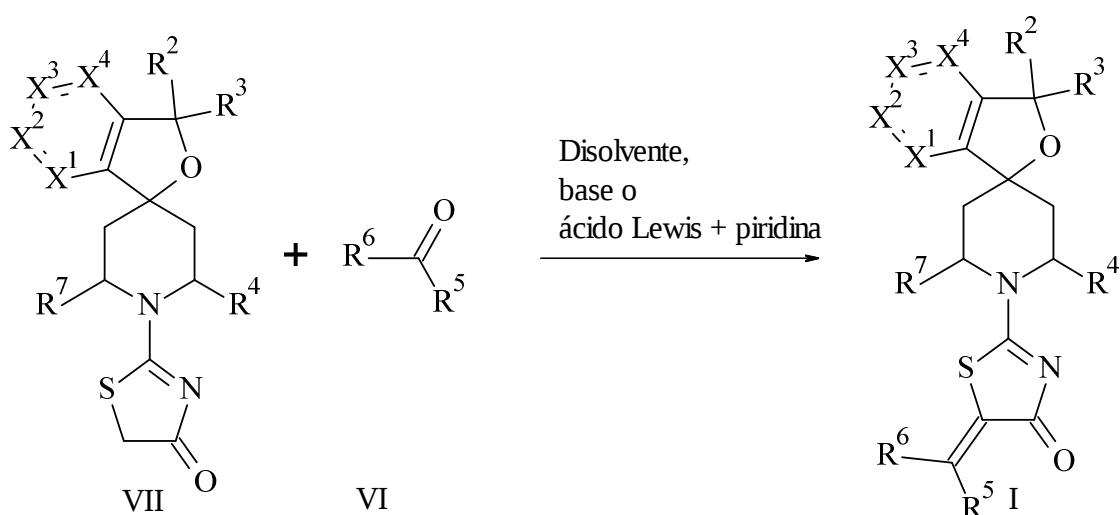
Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de un intermediario de 2-tioxi-tiazolidin-4-ona de fórmula (IV) alquilando el azufre exocíclico con un agente alquilante R^8-LG (en el que R^8 es alquilo inferior o $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ y LG es un grupo saliente, tal como haluro o sulfonato) en disolventes tales como etanol, 2-propanol o acetona en presencia de una base, tal como trietilamina o

diisopropiletilamina. El esquema general B se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con el procedimiento general 2.



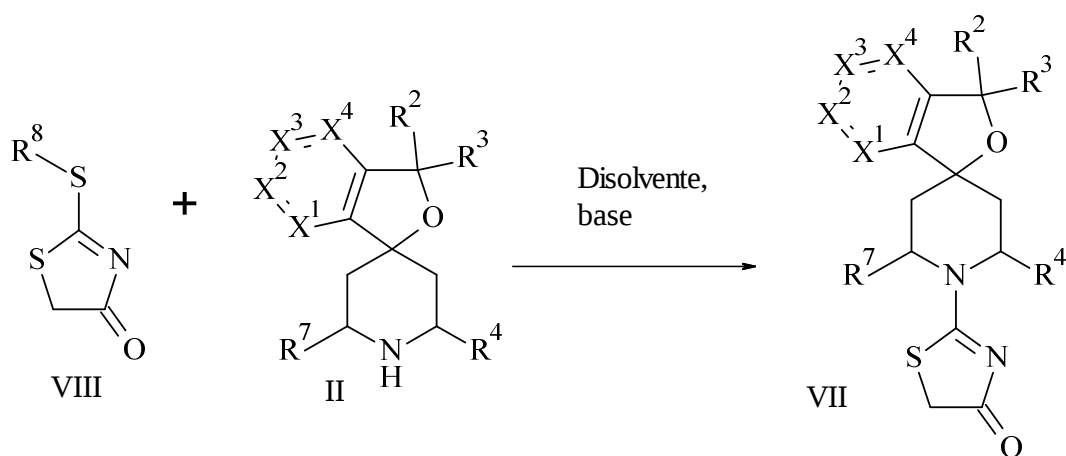
Esquema 3: Esquema General C

Pueden obtenerse compuestos de fórmula (IV) a partir de la condensación de 2-tioxotiazolidin-4-ona (V) con una cetona o un aldehído de fórmula (VI) que está bien comercialmente disponible o se prepara fácilmente por un experto en la materia. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente, tal como tolueno o diclorometano a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia de una base, tal como una amina o acetato de sodio. El esquema general C se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con el procedimiento general 1.



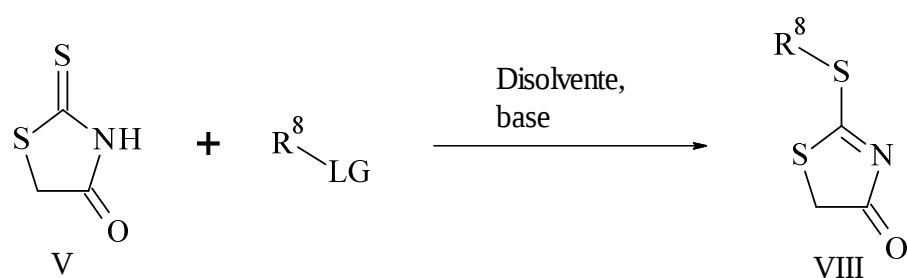
Esquema 4: Esquema General D

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante la condensación de un derivado de 2-aminotiazol-4-ona de fórmula (VII) con un aldehído o una cetona de fórmula (VI) que está bien comercialmente disponible o se prepara fácilmente por un experto en la materia. Las condensaciones se llevan a cabo en un disolvente, tal como diclorometano o tolueno a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia de una base, tal como acetato o un ácido Lewis, tal como tetracloruro de titanio y piridina. El esquema general D se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con los procedimientos generales 6 y 7.



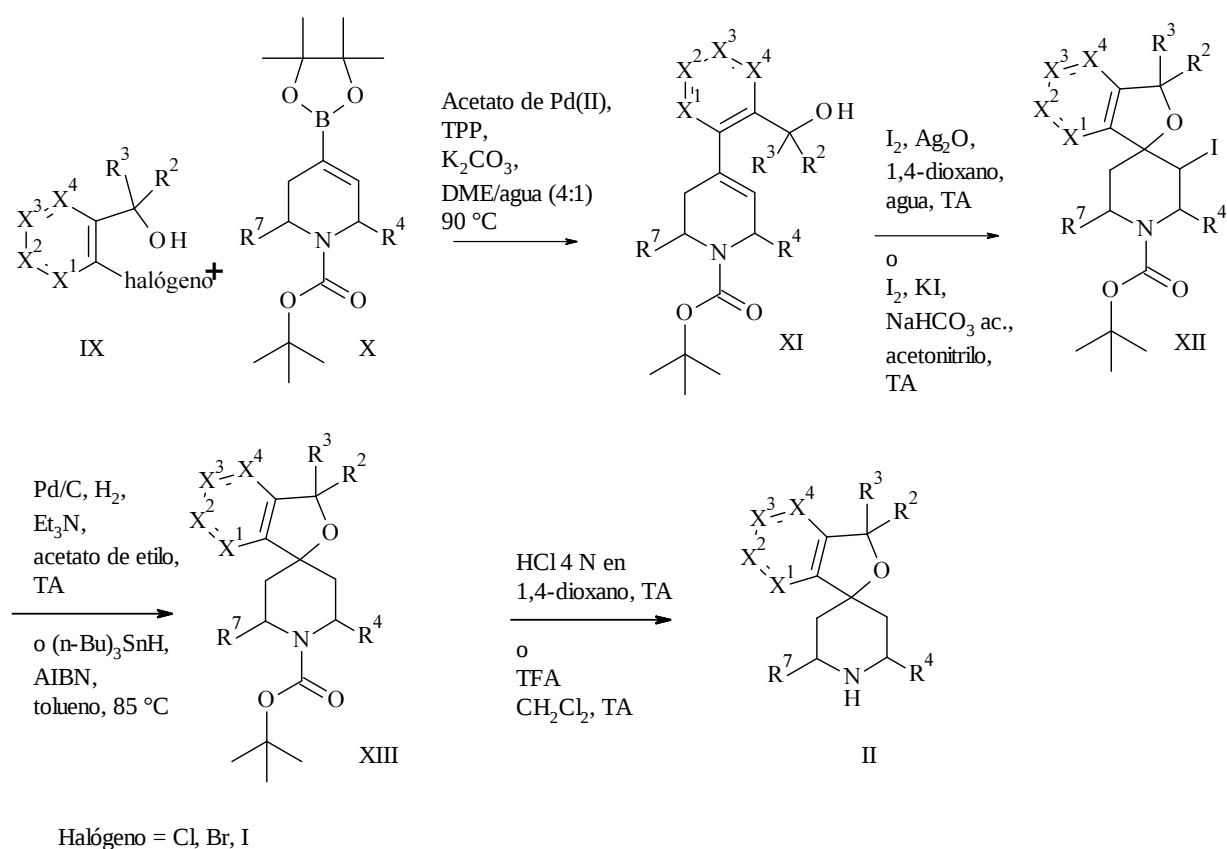
Esquema 5: Esquema General E

Los compuestos de fórmula (VII) se preparan mediante la condensación de una sulfaniltiazol-4-ona de fórmula (VIII) con una amina secundaria de fórmula (II). Las aminas secundarias de fórmula (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica o descritos posteriormente en el presente documento. Las condensaciones se llevan a cabo en un disolvente, tal como etanol o 2-propanol, a temperaturas entre 20 y 120 °C en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. El esquema general E se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con el procedimiento general 4.



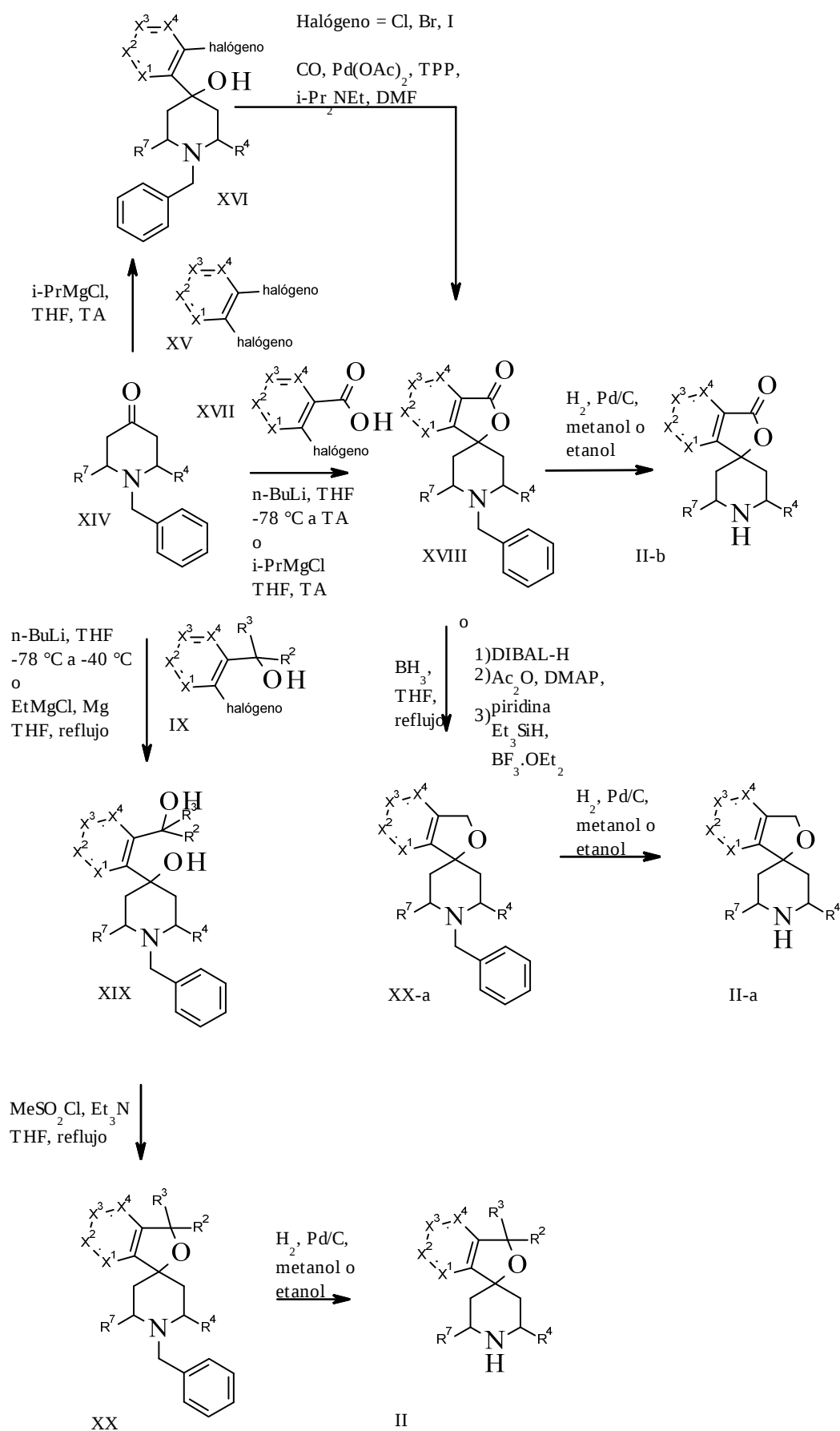
Esquema 6: Esquema General F

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse mediante la alquilación de 2-tiooxazolidin-4-ona (V) con un agente alquilante R⁸-LG (en el que R⁸ es alquilo inferior o CH₂C(=O)OCH₂CH₃ y LG es un grupo saliente, tal como haluro o sulfonato) en un disolvente, tal como etanol, 2-propanol o acetona en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina. El esquema general F se ilustra adicionalmente en el presente documento a continuación con el procedimiento general 3.



Esquema 13: Esquema General G

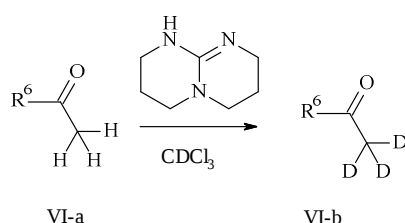
Los intermedios de amina de fórmula (II) pueden prepararse como se describe a continuación en el presente documento: El acoplamiento cruzado de un haluro aromático de fórmula (IX), que es comercial o se prepara mediante métodos conocidos en la técnica, con un éster de ácido borónico de fórmula (X) en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, formado *in situ* a partir de acetato de paladio y trifenilfosfina, y una base inorgánica, tal como carbonato de potasio, da un derivado de tetrahidropiridina de fórmula (XI). Los compuestos de fórmula (XI) pueden ciclarse con yodo y óxido de plata (I) en una mezcla de 1,4-dioxano/agua o con yodo y yoduro de potasio en una mezcla de agua/acetonitrilo para dar espiro yodo-piperidinas de fórmula (XII). Los compuestos de fórmula (XIII) pueden obtenerse en condiciones hidrogenolíticas, por ejemplo, usando gas hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón y una base orgánica, tal como trietilamina, o usando hidruro de tri-*n*-butilina como iniciador de radicales, tal como azobisisobutironitrilo. La desprotección de N-BOC (BOC = *terc*-butoxicarbonilo) de compuestos de fórmula (XIII) en condiciones ácidas, por ejemplo, cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano, da intermedios de amina de fórmula (II).



Esquema 14: Esquema General H

Los intermedios de amina de fórmulas (II), (II-a) y (II-b) pueden prepararse como se describe a continuación en el presente documento: La litiación doble de un derivado de ácido O-halo-carboxílico de fórmula (XVII) mediante O-desprotonación e intercambio de halógeno-litio con un reactivo de alquillitio y posterior adición a

piperidona de N-bencilo (XIV) da lugar a un derivado de espirolactona de fórmula (XVIII). Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden reducirse directamente con borano o usando un procedimiento paso a paso mediante tratamiento consecutivo con hidruro de diisopropilaluminio, anhídrido acético en presencia de piridina y 4-N,N-dimetilaminopiridina, y trietilsilano en presencia de trifluoruro de boro para producir compuestos de fórmula (XX-a). La doble metalación de un compuesto de fórmula (IX), que es comercial o se prepara mediante métodos conocidos en la técnica, mediante O-desprotonación e intercambio de halógeno-metal con magnesio, o un reactivo de Grignard o de alquil-litio, y la posterior adición a N-bencilpiperidona (XIV) da lugar a un derivado de diol de fórmula (XIX). La ciclación de los derivados tiol de fórmula (XIX) con cloruro de metanosulfonilo usando una base, tal como trietilamina, conduce a derivados espiro de fórmula (XX). El tratamiento de compuestos de fórmula (XV), que son comerciales o se prepara mediante métodos conocidos en la técnica, con cloruro de isopropilo y magnesio conduce a la formación de un reactivo de Grignard que se añade al resto carbonilo de 1-bencil-4-piperidona (XIV) para formar compuestos de fórmula (XVI). El tratamiento de un compuesto de fórmula (XVI) con monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, formado *in situ* a partir de acetato de paladio y trifenilfosfina, y una base de amina da compuestos de espirolactona de fórmula (XVIII). Los derivados de amina de fórmulas (II), (II-a) y (II-b) se obtienen mediante N-desbencilación hidrogenolítica catalizada por paladio de compuestos de fórmulas (XVII), (XX) y (XX-a), respectivamente.



Esquema 14: Esquema General I

Las metil cetonas trideuteradas de fórmula (VI-b) pueden prepararse fácilmente tratando el compuesto de triple-H correspondiente con 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina en cloroformo deuterado.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos pueden obtenerse mediante métodos estándar conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede efectuarse mediante

tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible para formar dichas sales es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión de amonio y n = número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y para eliminar el disolvente mediante evaporación o liofilización.

En la medida que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de fórmula I así como todos los productos intermedios pueden prepararse de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos expuestos en el presente documento. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, son conocidos en la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica o en analogía con éstos.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto parental *in vivo*.

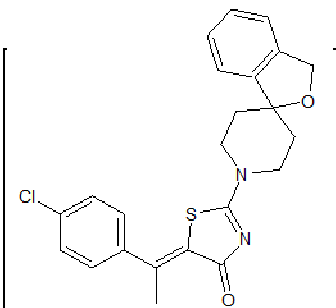
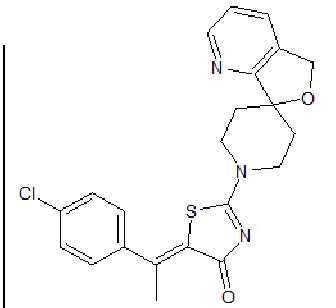
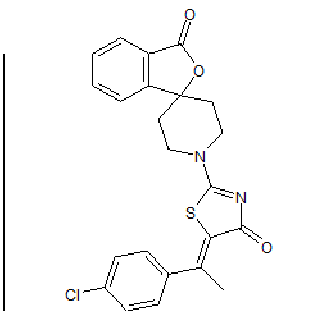
Pruebas farmacológicas

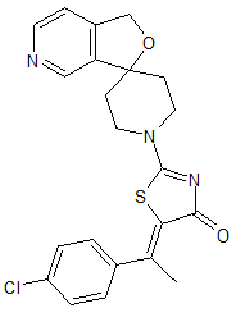
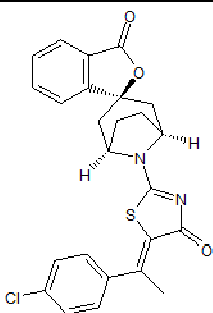
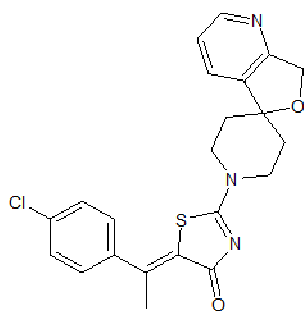
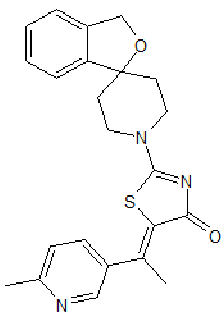
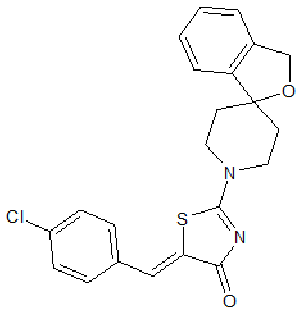
El receptor V1a humano se clonó mediante RT-PCR a partir de ARN de hígado humano completo. La secuencia codificante se subclonó en un vector de expresión después de secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se efectuaron estudios para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención por la unión al receptor V1a humano. Las membranas celulares se prepararon a partir de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector y se crecieron en fermentadores de 20 litros con el siguiente protocolo:

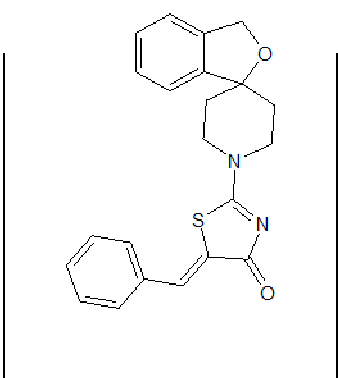
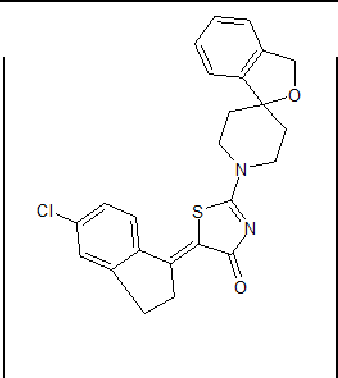
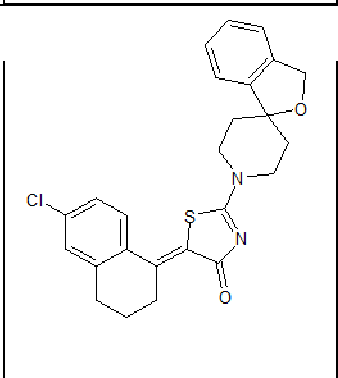
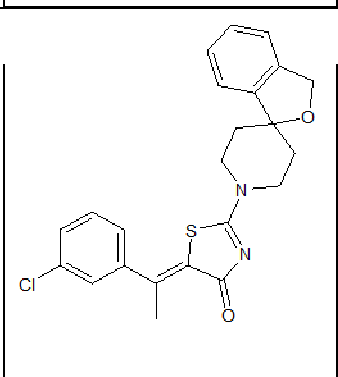
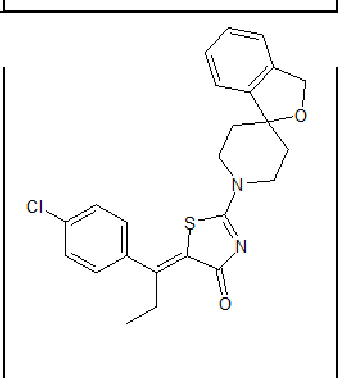
Se resuspenden 50 g de células en 30 ml de tampón de lisis recién preparado enfriado en hielo (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM ajustado a pH= 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneizan con Polytron durante 1 minuto y se sonicaron sobre hielo durante 2 x 2 minutos a una intensidad del 80 % (sonicador Vibracell). La preparación se centrifuga 20 minutos a 500 g a 4 °C, se desecha el precipitado y se centrifuga el sobrenadante 1 hora a 43.000 g a 4 °C (19.000 rpm). El precipitado se resuspende en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sacarosa al 20 % y se homogeneiza usando un Polytron durante 1-2 minutos. La concentración de proteína se determina mediante el método Bradford y se almacenan alícuotas a -80 °C hasta su uso. Para los estudios de unión se mezclan perlas SPA de silicato de itrio de 60 mg (Amersham) con una alícuota de membrana en tampón de unión (Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 10 mM) durante 15 minutos mezclando. A continuación se añaden 50 µl de

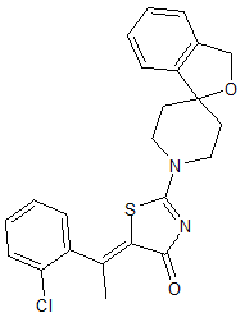
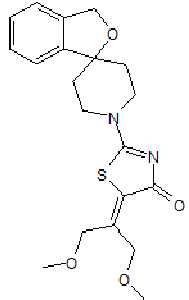
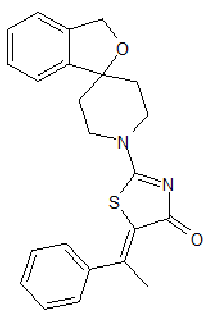
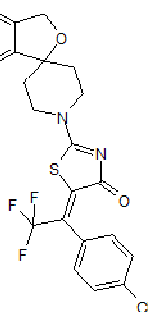
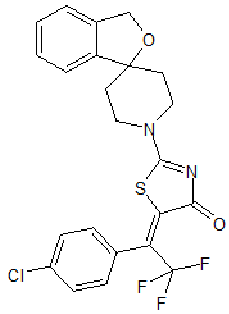
mezcla perla/membrana a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de 50µl de ³H-vasopresina 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para la medida de la unión total se añaden 100 µl de tampón de unión a los pocillos respectivos, para la unión no específica 100 µl de vasopresina fría 8,4 mM y para el ensayo del compuesto 100 µl de una dilución en serie de cada compuesto en DMSO al 2 %. La placa se incuba 1 hora a temperatura ambiente, se centrifuga 1 minuto a 1000 g y se cuenta en un dispositivo Packard Top-Count. Las cuentas de unión no específica se restan de cada pocillo y los datos se normalizan a la unión específica máxima ajustada al 100 %. Para calcular una CI₅₀ la curva se ajusta usando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula la K_i usando la ecuación de Cheng-Prussoff.

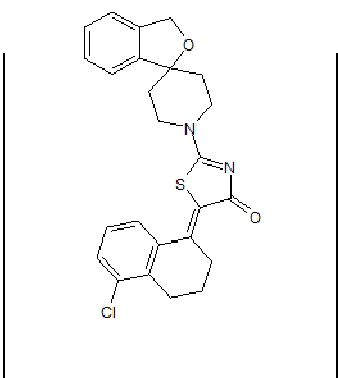
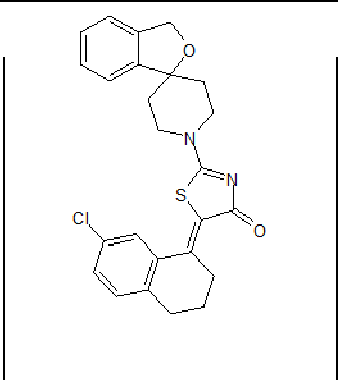
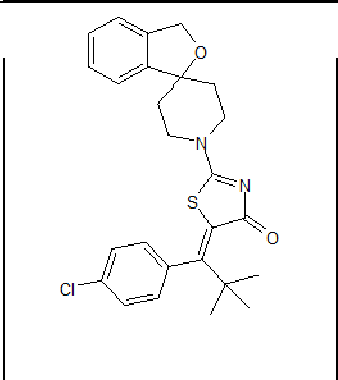
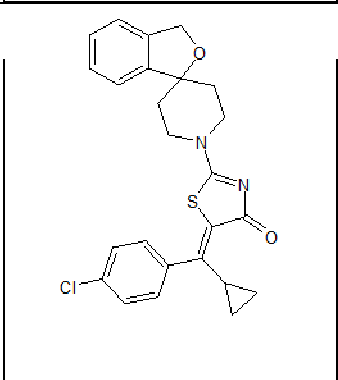
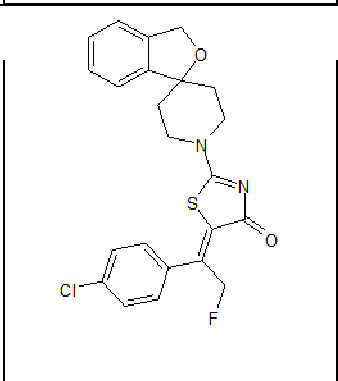
Los siguientes datos representativos muestran la actividad antagonista contra receptor V_{1a} humano de compuestos de acuerdo con la presente invención:

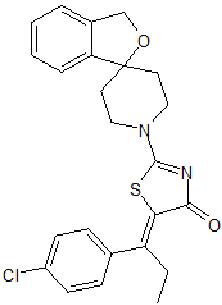
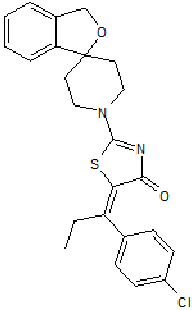
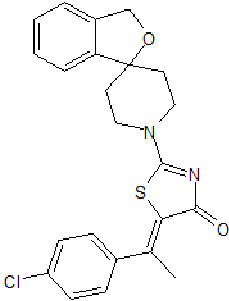
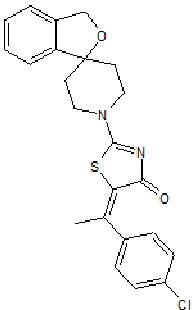
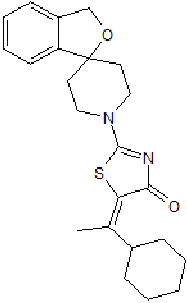
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
1		8,9
2		9,0
3		9,0

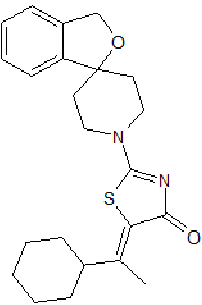
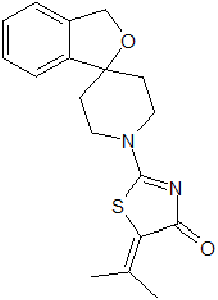
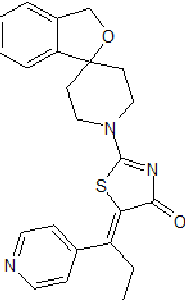
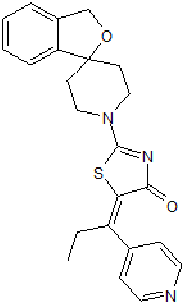
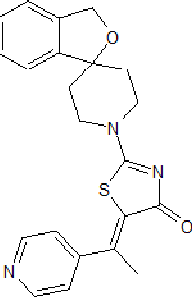
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
4		9,0
5		8,9
6		9,3
7		8,9
8		7,8

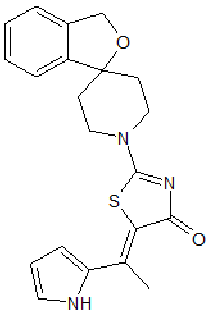
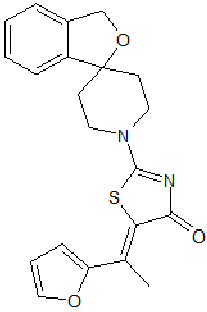
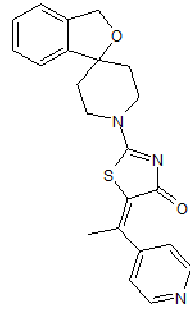
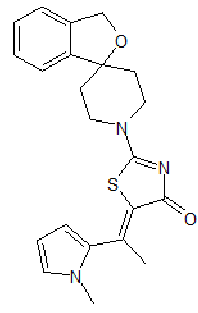
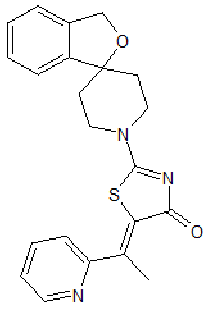
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
9		8,4
10		6,9
11		8,4
12		8,2
13		8,0

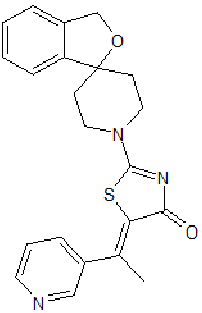
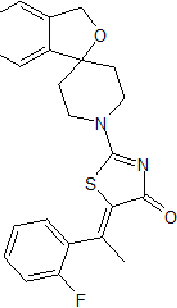
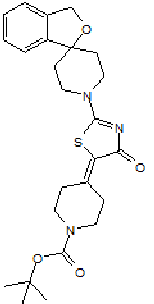
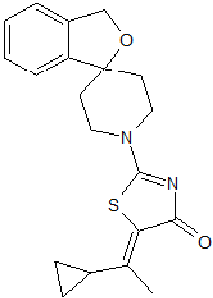
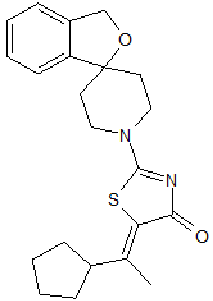
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
14		8,5
15		8,8
16		8,5
17		8,5
18		9,1

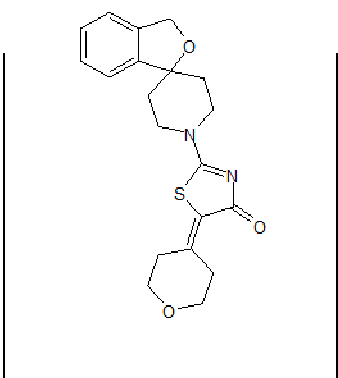
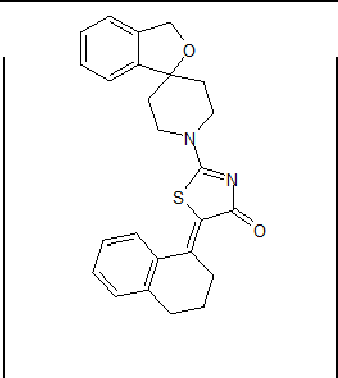
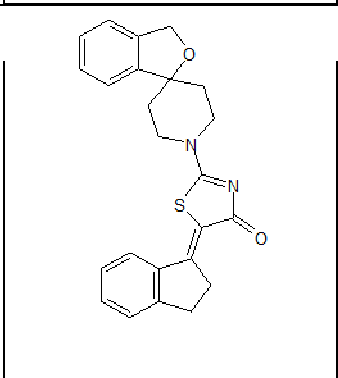
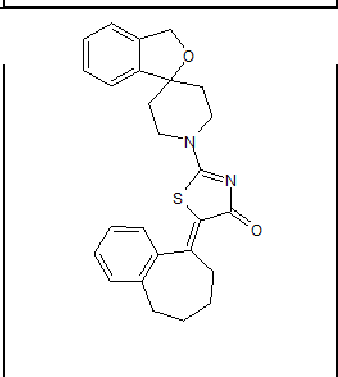
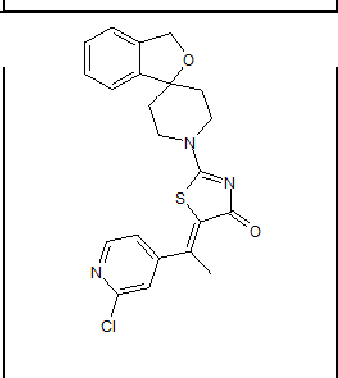
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
19		7,7
20		9,0
21		7,9
22		7,8
23		9,4

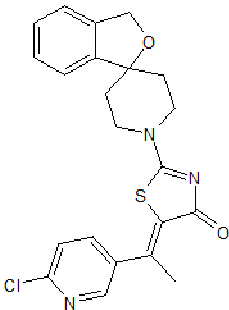
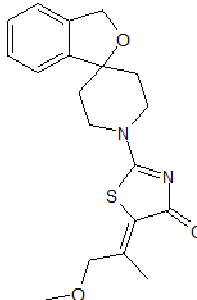
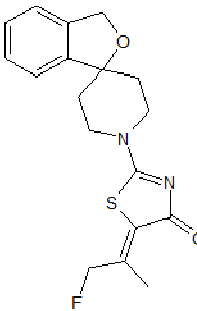
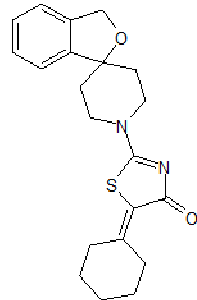
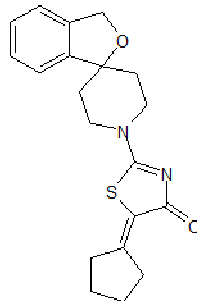
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
24		9,1
25		8,2
26		9,2
27		8,3
28		7,9

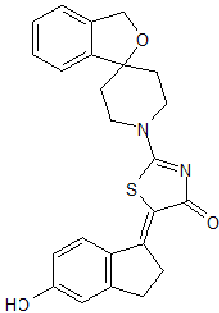
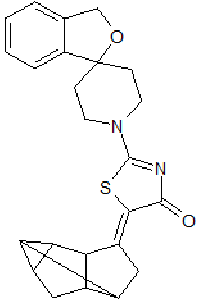
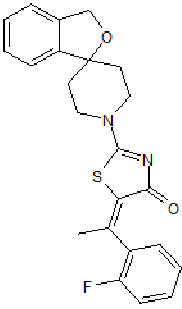
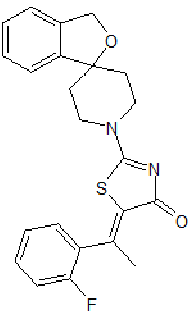
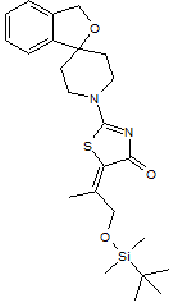
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
29		8,7
30		7,8
31		8,4
32		7,9
33		8,3

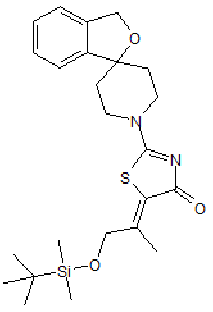
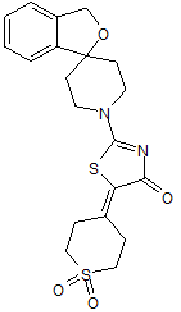
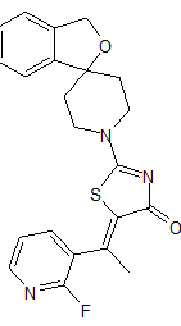
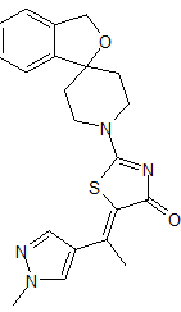
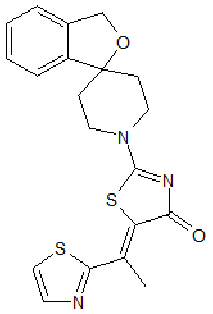
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
34		9,2
35		8,9
36		7,5
37		9,1
38		8,8

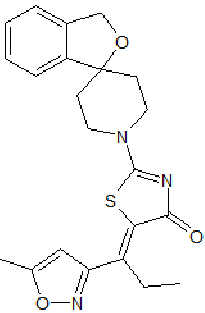
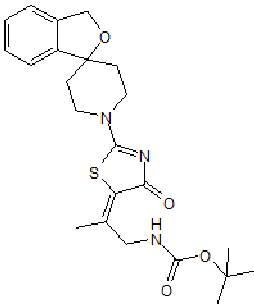
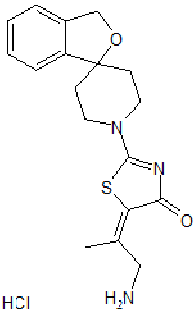
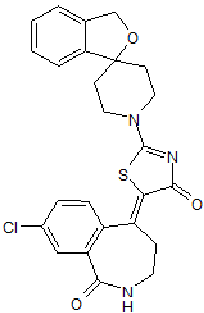
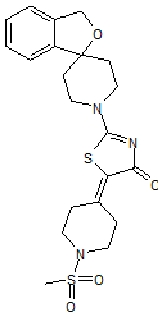
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
39		8,9
40		8,9
41		7,6
42		8,4
43		8,8

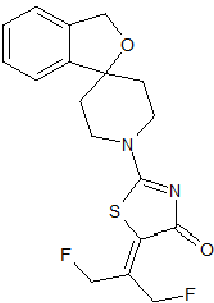
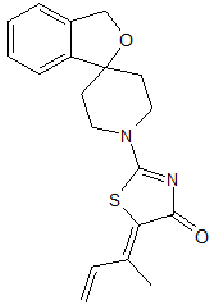
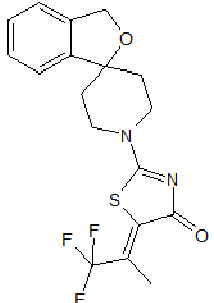
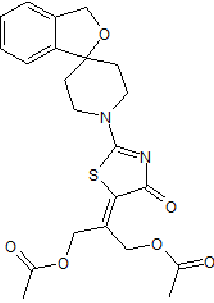
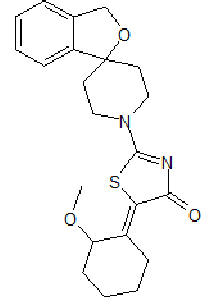
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
44		8,1
45		8,7
46		8,3
47		9,3
48		8,6

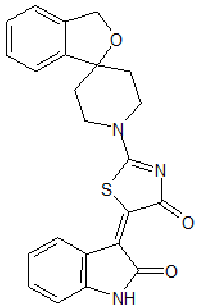
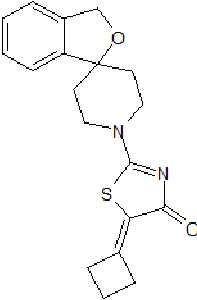
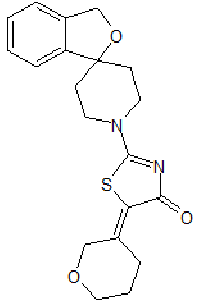
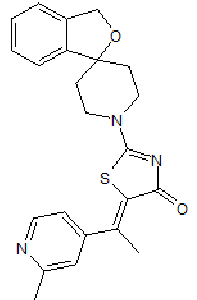
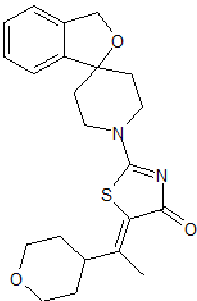
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
49		9,1
50		8,4
51		7,9
52		8,5
53		8,3

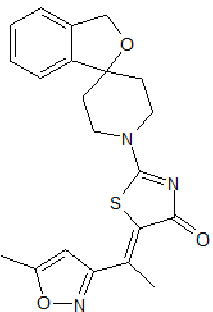
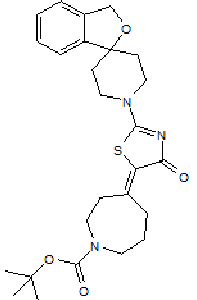
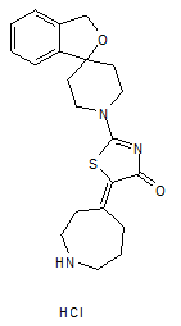
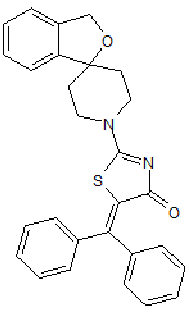
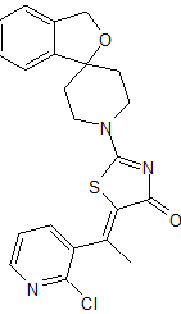
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
54		7,5
55		8,3
56		8,3
57		9,0
58		7,2

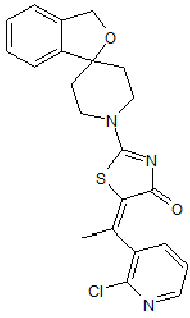
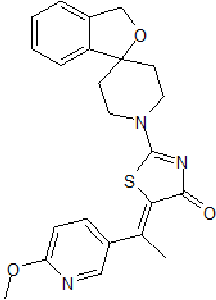
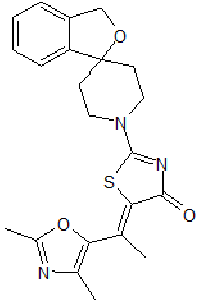
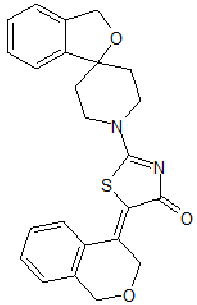
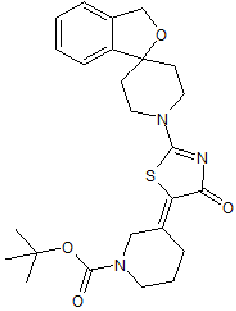
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
59		6,5
60		8,0
61		9,1
62		8,3
63		9,0

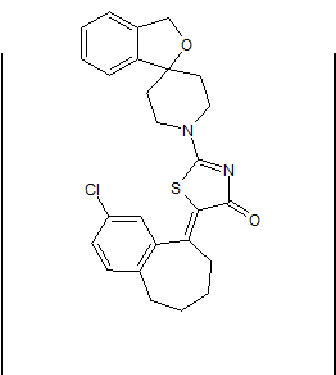
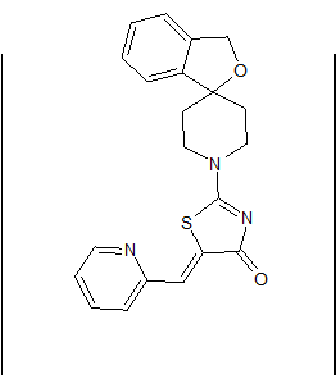
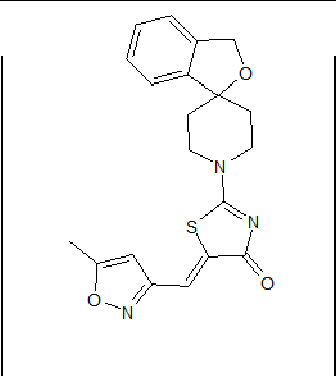
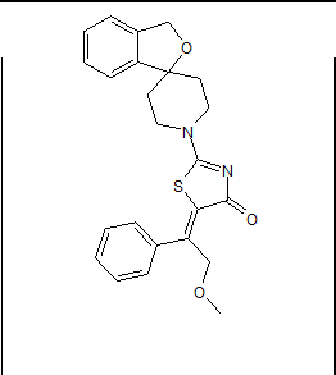
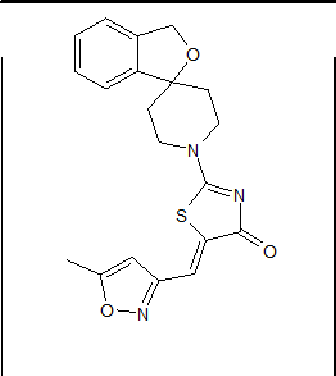
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
64		8,6
65		7,7
66		6,6
67		8,7
68		7,7

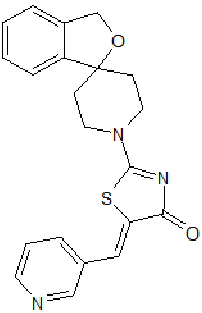
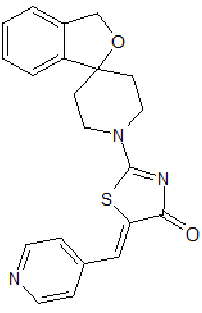
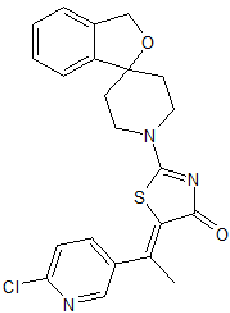
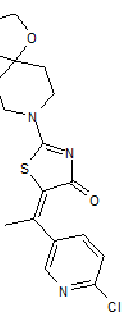
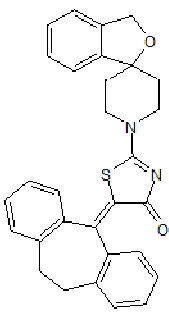
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
69		8,0
70		7,6
71		8,3
72		8,3
73		8,8

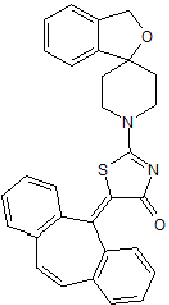
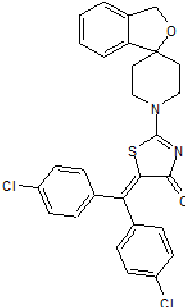
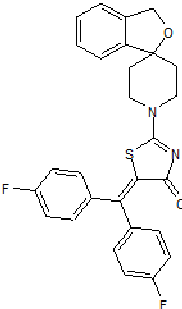
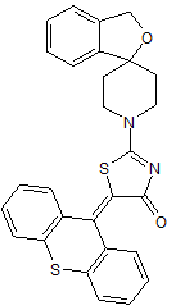
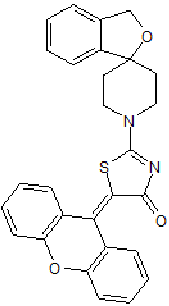
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
74		7,5
75		7,6
76		7,8
77		7,6
78		7,9

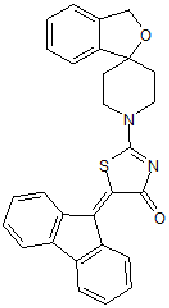
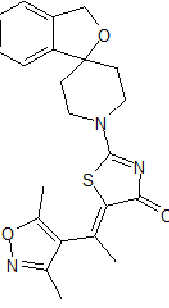
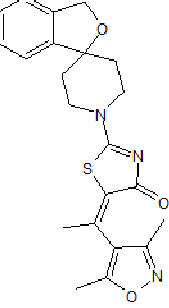
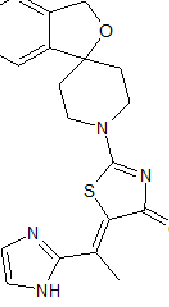
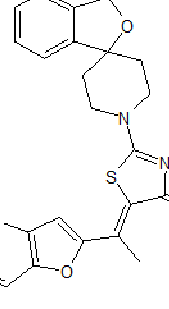
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
79		8,4
80		7,1
81	 HCl	6,9
82		8,4
83		8,8

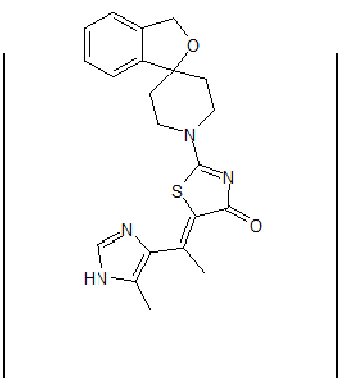
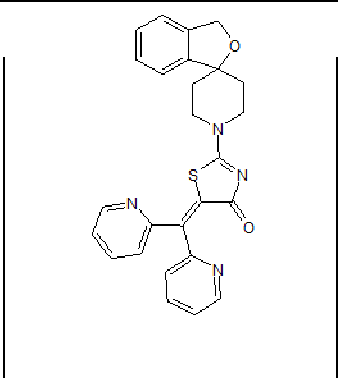
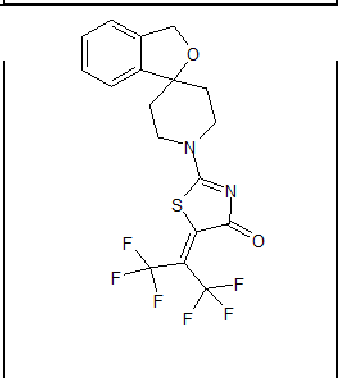
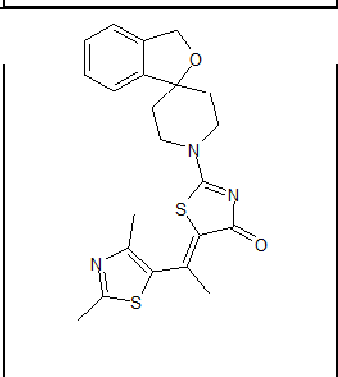
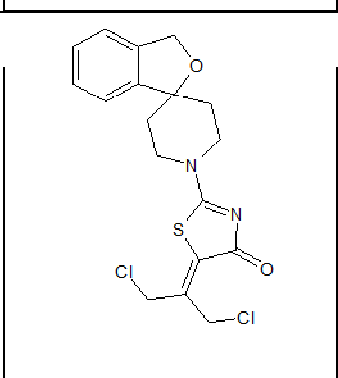
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
84		7,7
85		8,4
86		8,9
87		8,9
88		6,7

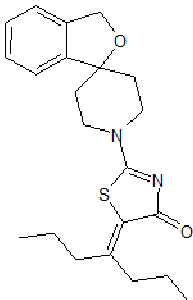
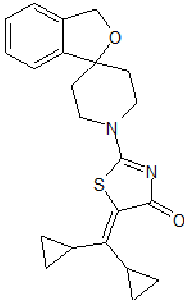
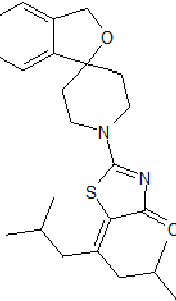
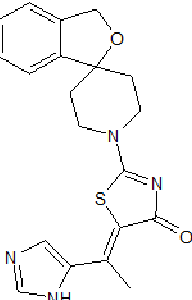
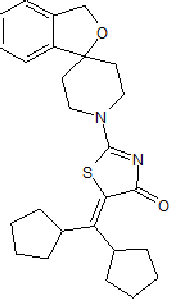
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
89		9,0
90		7,3
91		7,5
92		9,0
93		8,1

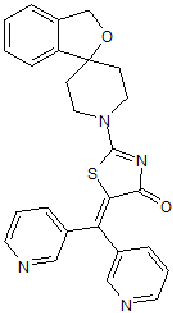
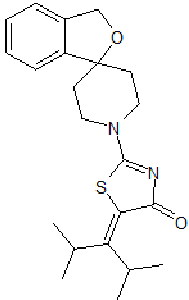
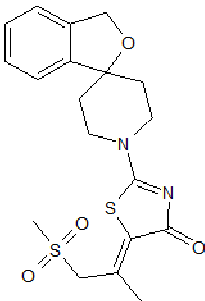
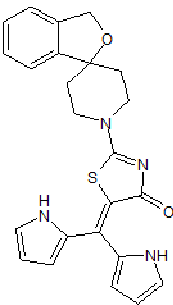
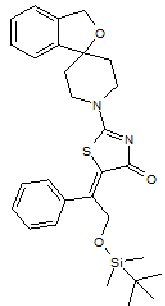
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
94		7,1
95		7,1
96		9,4
97		8,5
98		8,6

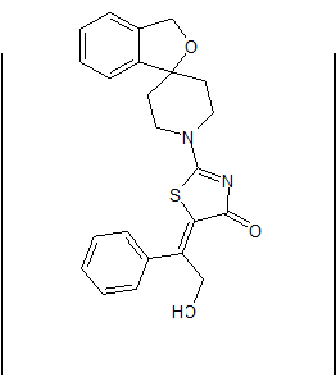
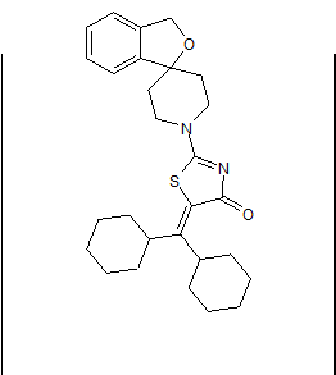
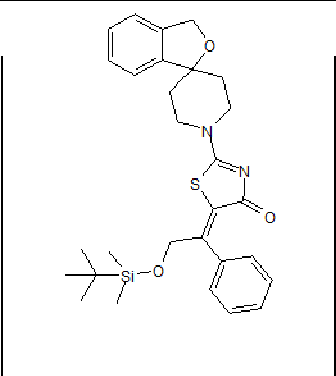
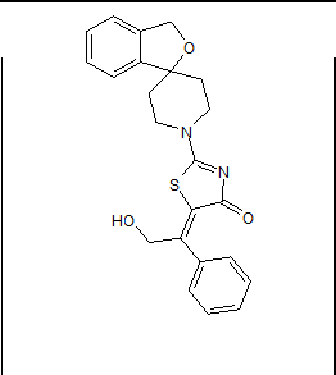
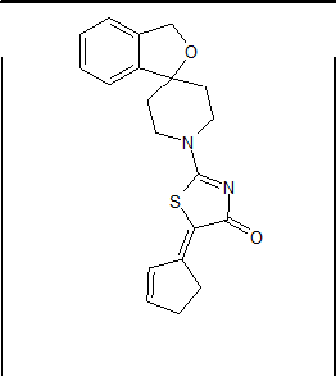
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
99		8,4
100		7,1
101		8,0
102		8,6
103		8,6

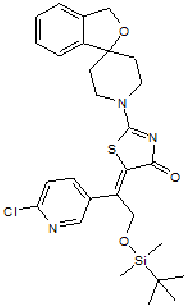
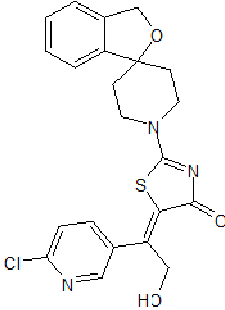
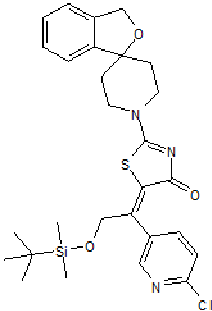
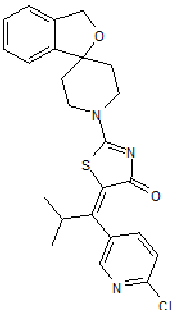
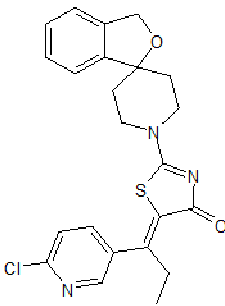
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
104		8,2
105		8,7
106		7,3
107		6,8
108		7,0

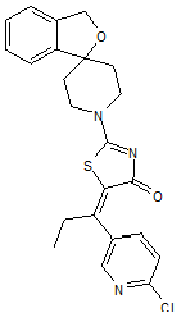
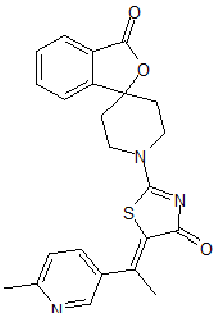
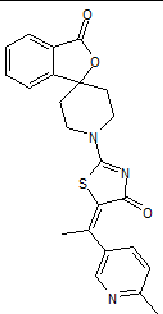
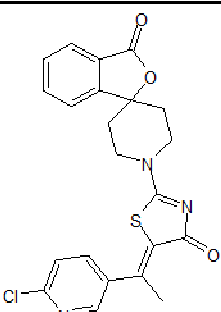
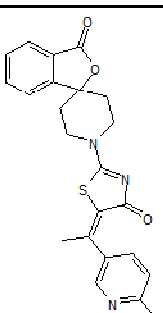
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
109		6,6
110		7,6
111		7,5
112		8,6
113		7,0

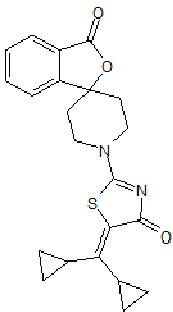
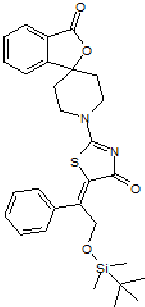
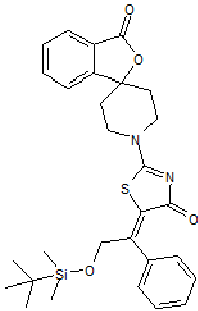
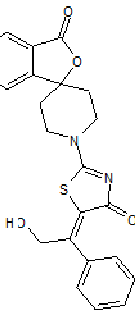
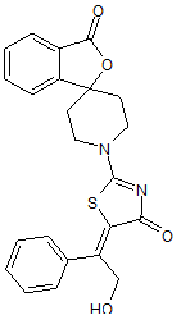
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
114		8,9
115		8,9
116		8,3
117		7,3
118		7,6

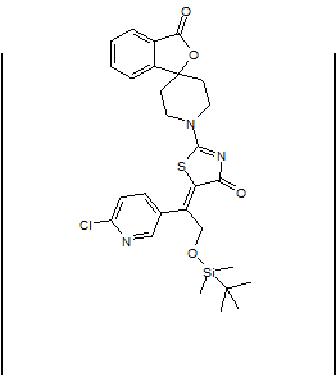
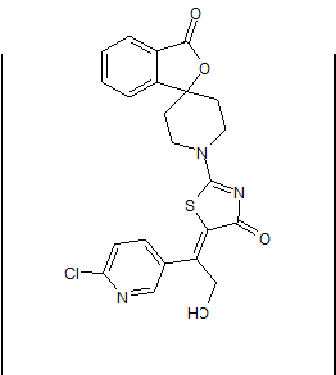
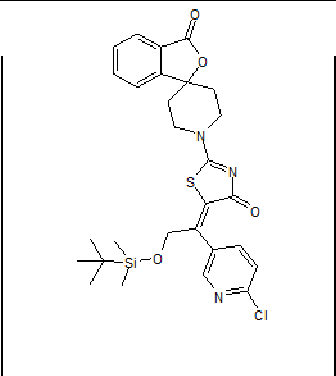
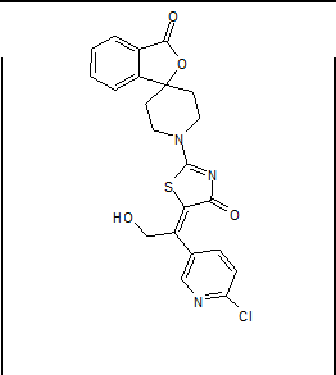
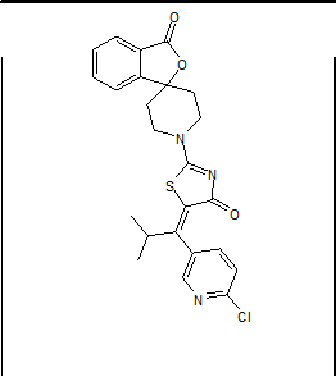
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
119		7,6
120		8,8
121		7,0
122		9,0
123		8,5

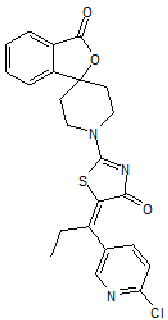
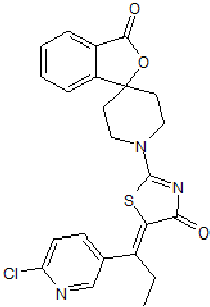
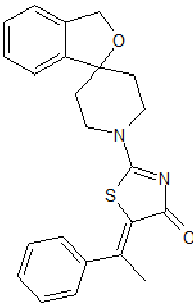
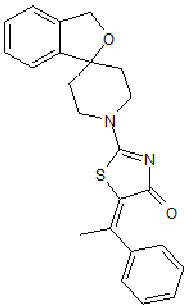
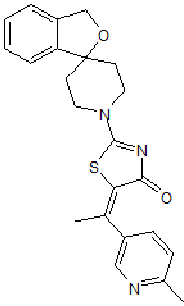
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
124		9,3
125		7,2
126		
127		9,0
128		7,6

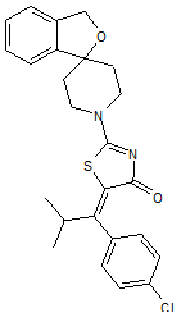
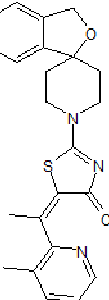
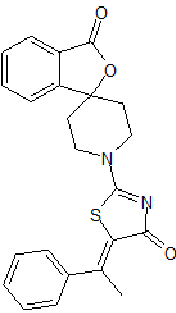
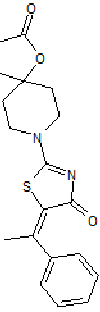
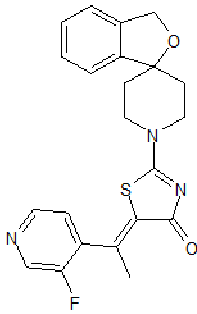
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
129		8,2
130		8,9
131		7,8
132		7,8
133		9,2

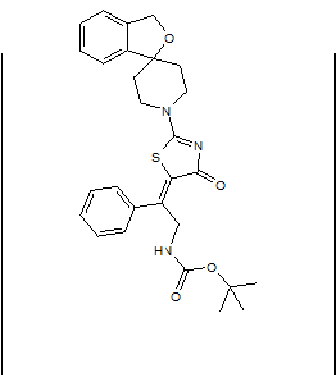
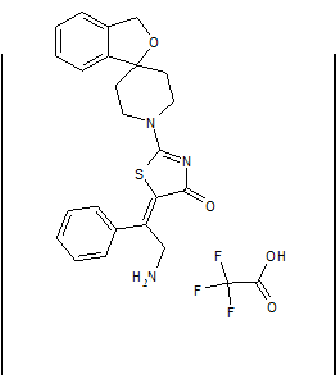
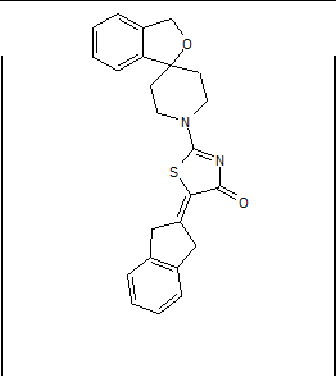
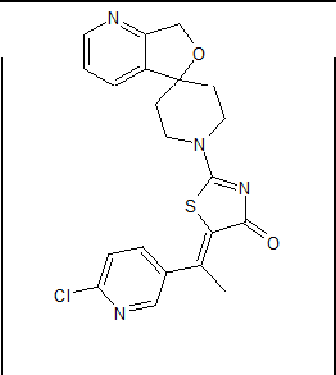
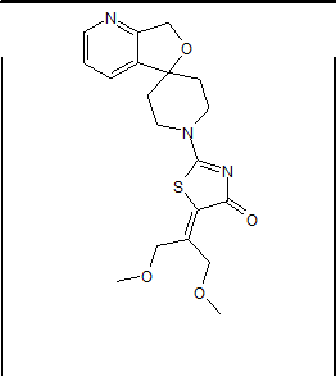
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
134		8,0
135		7,9
136		7,5
137		8,0
138		8,3

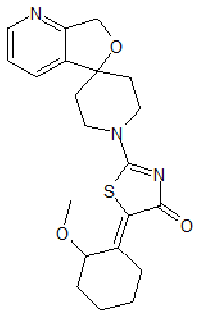
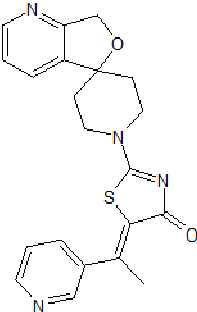
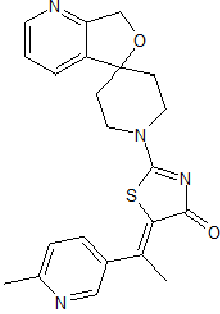
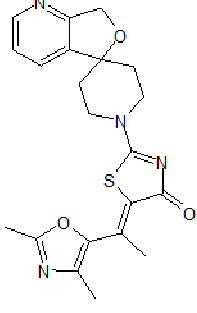
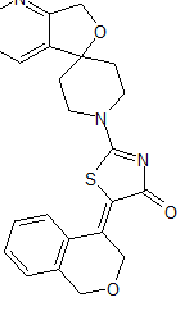
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
139		8,5
140		8,9
141		7,6
142		8,4
143		8,8

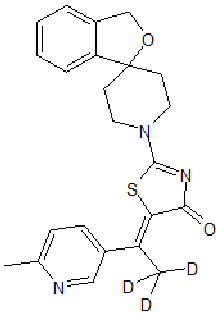
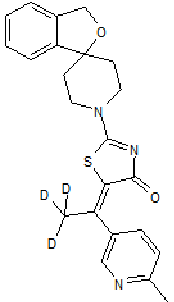
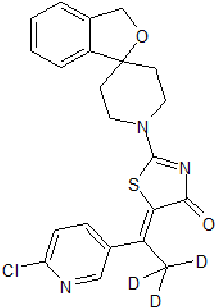
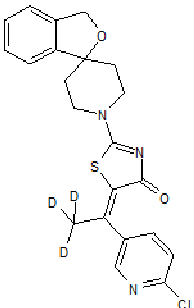
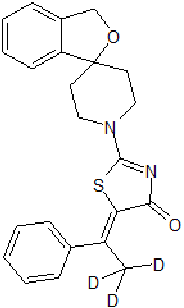
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
144		8,0
145		8,0
146		7,3
147		8,0
148		6,8

Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
149		8,2
150		9,0
151		9,2
152		9,0
153		8,3

Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
154		7,8
155		8,7
156		9,3
157		7,8
158		8,4

Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
159		9,3
160		8,3
161		7,8
162		7,9
163		7,0

Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
164		6,9
165		7,5
166		7,1
167		6,5
168		8,2

Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
169		8,8
170		8,0
171		9,3
172		8,9
173		8,8

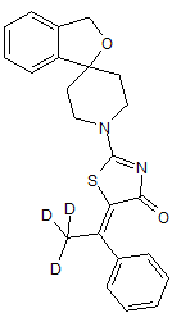
Ej.	Estructura	pK _i hV _{1a}
174		8,7

Tabla 1: valores de pKi de ejemplos seleccionados

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa no se requieren normalmente vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes,

aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

También se proporcionan por la presente invención medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un transportador terapéuticamente inerte, así como un proceso para su producción, que comprende juntar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y tendrá que ajustarse, por supuesto, a las necesidades individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como una sola dosis o en dosis divididas y, además, el límite superior puede sobrepasarse cuando se considere que está indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla, pero solo son representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen de manera conveniente aproximadamente 1-500 mg, en particular 1--100 mg, de un compuesto de fórmula I. Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

Ejemplo A

Comprimidos de la composición a continuación y fabricados de modo convencional:

Ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Tabla 2: posible composición de comprimidos

Procedimiento de fabricación

- 1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
- 2. Secar los gránulos a 50 °C.
- 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de triturado adecuado.
- 4. Añadir ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Tabla 3: posible composición de ingredientes de cápsulas

Procedimiento de fabricación

- 1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
- 2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
- 3. Rellenar en una cápsula adecuada.

El compuesto de fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en una mezcladora y a continuación en una trituradora. La mezcla se devuelve a la mezcladora; se añade el talco a esta y se mezcla completamente. La mezcla se rellena a máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera de color amarillo	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 4: posible composición de ingredientes de cápsulas de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Tabla 5: posible composición de cápsulas de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve con los demás ingredientes fundidos calientes y se rellena la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

Tabla 6: posible composición de supositorios

Procedimiento de fabricación

La masa de supositorio se funde en un vaso de vidrio o de acero, se mezcla completamente y se enfría a 45 °C. A continuación, el compuesto de fórmula I finamente pulverizado se añade a esta y se agita hasta que se ha dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes para supositorios de tamaño adecuado, se deja enfriar; a continuación se retiran los supositorios de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o en lámina de metal.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones para inyección de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/solución para inyección
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. a pH 5.0
agua para soluciones inyectables	a 1,0 ml

Tabla 7: posible composición de soluciones para inyección

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellena en viales usando un exceso adecuado y se esterilizan.

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/bolsita
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetil celulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato de magnesio	10

Aditivos aromatizantes	1
Total	2500

Tabla 8: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

El compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos aromatizantes, y se rellenan las bolsitas.

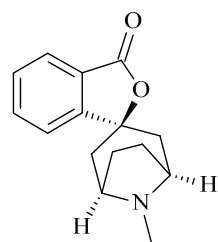
Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan para la ilustración de la invención. No deben considerarse como limitantes del ámbito de la invención, sino solo representativos de la misma.

Síntesis de aminas de fórmula (II)

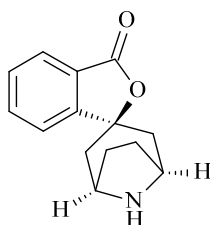
3'H-8-azaespiro[bicilo[3.2.1]octan-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona

a) 8-metil-3'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona



Se enfrió una solución de ácido 2-bromobenzoico (10,0 g, 49,7 mmol) en tetrahidrofurano (290 ml) hasta -78 °C y se añadió solución de butillitio 1,6 M en hexano (62,2 ml, 99,5 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1h, después se añadió lentamente 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (8,3 g, 59,7 mmol) a -78 °C, se agitó durante 1 h a -78 °C y durante 3 h a 20 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico al 25% hasta pH = 1 y se calentó a 100 °C durante 1 h, después se basificó con solución de hidróxido de sodio 4 M hasta pH = 12 a 20 °C, se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100 g, acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano) dio el compuesto del título (1,6 g, 6,6 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM m/e: 243,3 ([M+H]⁺)

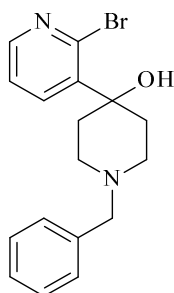
b) 3'H-8-azaespiro[bicilo[3.2.1]octan-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona



Se goteó lentamente una solución de 8-metil-3'H-8-azaespiro[biciclo[3.2.1]octan-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona (200,0 mg, 822 μ mol) en cloroformo (4 ml) en una solución agitada hirviendo de bromuro de cianógeno (174,0 mg, 1,64 mmol) en cloroformo (4 ml). La mezcla se calentó a 65 $^{\circ}$ C y se agitó durante 6 h, después se vertió en solución de ácido clorhídrico 1 M (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad. Se añadió solución de ácido clorhídrico al 25 % (3,5 ml) y se sometió la mezcla a reflujo durante 15 h, después se vertió en diclorometano (15 ml) y se extrajo con agua (4 x 10 ml). La mezcla se basificó a pH = 12 y se extrajo con diclorometano (6 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (99,2 mg, 46 μ mol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM m/e: 230,3 ([M+H]⁺)

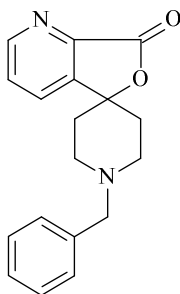
Síntesis de intermedios de fórmula (XVI)

1-bencil-4-(2-bromopiridin-3-il)piperidin-4-ol



A una solución de 2,3-dibromopiridina (12,0 g, 50,7 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (26 ml, 52,0 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 20 $^{\circ}$ C. Se añadió 1-bencilpiperidin-4-ona (9,5 g, 50,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 45 min, después se vertió en agua (25 ml) y se extrajo con *tert*-butil éter de metilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (amina-sílice, separada en 3 x 40 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) dio el compuesto del título (5,8 g, 16,8 mmol, rendimiento del 33 %) como un sólido de color pardo claro.

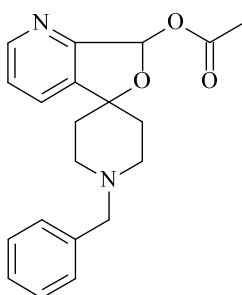
EM m/e: 347,1 ([M+H]⁺)

Síntesis de intermedios de fórmula (XX)**1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ona**

Una mezcla de 1-bencil-4-(2-bromopiridin-3-il)piperidin-4-ol (5,30 g, 15,3 mmol) N,N-diisopropiletilamina (3,95 g, 5,33 ml, 30,5 mmol), acetato de paladio (II) (0,34 g, 1,53 mmol) y trifenilfosfina (0,40 g, 1,53 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se purgó con monóxido de carbono (globo), y se calentó hasta 80 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con *tert*-butil éter de metilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (amina-sílice, 100 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) dio el compuesto del título (2,76 g, 9,38 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de sólido de color amarillo. EM m/e: 295,1 ([M+H]⁺)

Síntesis de intermedios de fórmula (XVI)**1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina]**

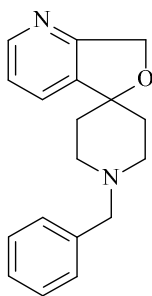
a) Acetato de 1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ilo



A una solución de 1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ona (2,75 g, 9,34 mmol) en diclorometano (90 ml) a -78 °C se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (18,70 ml, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadieron piridina (2,22 g, 2,27 ml, 28,0 mmol), después 4-dimetilaminopiridina (2,28 g, 18,7 mmol) en diclorometano (10 ml) y finalmente anhídrido acético (5,72 g, 5,29 ml, 56,1 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 horas, después se vertió en solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y solución acuosa de tartrato de potasio 1 M (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (amina-sílice, 100 g, acetato de etilo del 0 % al 80 % en heptano) dio el compuesto del título (2,47 g, 7,3 mmol, rendimiento del 78 %) como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 339 ([M+H]⁺)

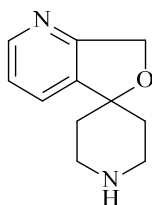
b) 1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina]



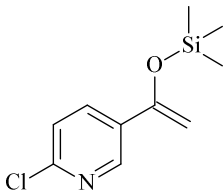
Una solución de acetato de 1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-7-ilo (2,47 g, 7,3 mmol) trietilsilano (6,37 g, 8,74 ml, 54,7 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (7,77 g, 6,94 ml, 54,7 mmol) en diclorometano (50 ml) se calentó a 40 °C y se agitó durante 10 h. La mezcla se vertió en solución de hidróxido de sodio 1 M (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (amina-sílice, 50 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) dio el compuesto del título (1,68 g, 6,0 mmol, rendimiento del 82 %) como un aceite incoloro. EM m/e: 281 ([M+H]⁺)

Síntesis de aminas de fórmula (II)

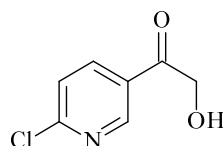
7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina]



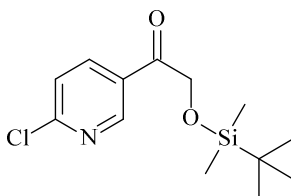
Una solución de 1'-bencil-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina] (1,68 g, 5,99 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (0,64 g, 0,60 mmol) en trifluoroetanol (60 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 22 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de dicalite. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (1,06 g, 5,57 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 191 ([M+H]⁺)

Síntesis de compuestos de carbonilo de fórmula (VI)**2-cloro-5-(1-(trimetilsililoxi)vinil)piridina**

A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (500 mg, 3,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (623 mg, 842 μ l, 4,82 mmol) en diclorometano (32 ml) se le añadió a 0 °C trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (857 mg, 698 μ l, 3,86 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0-5 °C, después se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (683 mg, 2,12 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color pardo. EM m/e: 228,8 ([M+H]⁺)

1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietanona

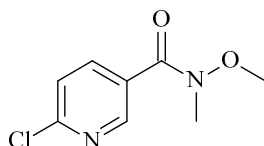
A una solución de 2-cloro-5-(1-(trimetilsililoxi)vinil)piridina (300 mg, 869 μ mol) en diclorometano (9 ml) a -40 °C, se le añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (225 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 2 h y a 22 °C durante 14 h, después se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) dio el compuesto del título (80 mg, 467 μ mol, rendimiento del 54 %) en forma de sólido de color blanquecino. EM m/e: 172,6 ([M+H]⁺)

2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona

A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietanona (80,0 mg, 466 μ mol) e imidazol (38,1 mg, 560 μ mol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (70,3 mg, 466 μ mol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 20 °C, después se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las

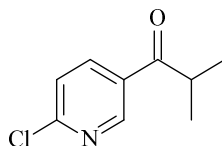
capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (121,0 mg, 424 μ mol, rendimiento del 91 %) en forma de sólido de color amarillo. EM m/e: 286,8 ([M+H]⁺)

6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida



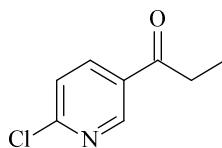
A una mezcla de cloruro de 6-cloronicotinoilo (10,00 g, 56,8 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6,65 g, 68,2 mmol) en diclorometano (180 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (17,20 g, 23,8 ml, 170,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 22 °C, después se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con solución de hidróxido de sodio 1 M (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (9,31 g, 46,4 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color amarillo.

1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



A una solución de 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (1,00 g, 4,98 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (5,75 ml, 7,48 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h, después se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) dio el compuesto del título (97 mg, 0,53 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un aceite de color amarillo.

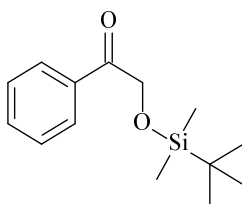
1-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona



A una solución de 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (1,00 g, 4,98 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (1,76 ml, 5,98 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h, después se vertió en solución

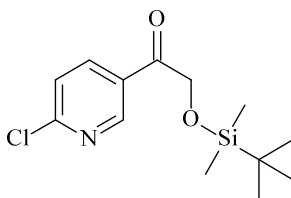
saturada de cloruro de amonio (250 ml) y se extrajo con éter de dietilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) dio el compuesto del título (480 mg, 2,83 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un polvo de color blanco.

2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-feniletanona



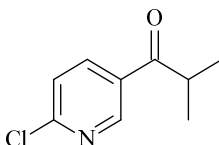
A una solución de 2-hidroxi-1-feniletanona (1,24 g, 9,11 mmol) e imidazol (0,74 g, 10,9 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,37 g, 9,11 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora, después se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 50 g, acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) dio el compuesto del título (2,00 g, 7,99 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un líquido incoloro.

2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona



A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietanona (80,0 mg, 466 µmol) e imidazol (38,1 mg, 560 µmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (70,3 mg, 466 µmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora, después se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad para dar el compuesto del título (121,0 mg, 424 µmol, rendimiento del 91 %) en forma de sólido de color amarillo. EM m/e: 286,8 ([M+H]⁺)

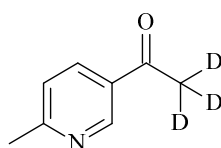
1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona



A una solución de 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida (1,00 g, 4,98 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (5,75 ml, 7,48 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 h, después se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) dio el compuesto del título (97,0 mg, 0,53 mmol, rendimiento del 11 %) en forma de un polvo de color blanco.

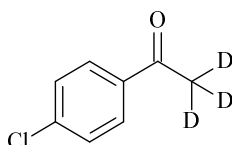
Síntesis de intermedios de fórmula (VI-b)

2,2,2-trideuterio-1-(6-metilpiridin-3-il)etanona



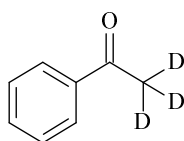
Una solución de 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona (550 mg, 4,07 mmol) y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (57 mg, 407 µmol) en cloroformo deuterado (10 ml) se agitó a 22 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título (612 mg, 4,03 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un líquido de color pardo claro.

1-(4-clorofenil)-2,2,2-trideuterioetanona



Una solución de 1-(4-clorofenil)etanona (1,10 g, 7,12 mmol) y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (0,99 g, 712 µmol) en cloroformo deuterado (20 ml) se agitó a 22 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título (1,12 g, 7,11 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un líquido de color amarillo. EM m/e: 158,4 ([M+H]⁺)

2,2,2-trideuterio-1-feniletanona



Una solución de acetofenona (1,10 g, 9,16 mmol) y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (127 mg, 0,92 mmol) en cloroformo deuterado (20 ml) se

agitó a 22 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título (0,95 mg, 7,7 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un líquido de color amarillo.

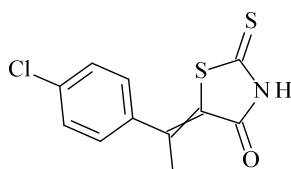
Síntesis de tiazolonas de fórmula (IV)

Procedimiento general 1:

Condensación de 2-tioxotiazolidin-4-ona con compuestos de carbonilo

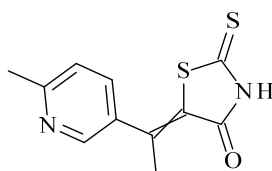
A una solución de 2-tioxotiazolidin-4-ona (V) (1,0 equiv.) en un disolvente, tal como ácido acético (0,3 M) o tolueno (0,3 M) y una cetona o aldehído de fórmula (VI), que bien está disponible comercialmente o se prepara fácilmente de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la técnica (1,0 equiv.) se le añade bien acetato de sodio (4,0 equiv.) o acetato de amonio (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 25 h o en un reactor de microondas a 170-180 °C durante 2-10 h, después se concentra a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio un compuesto de fórmula (IV).

(E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-tioxotiazolidin-4-ona



A una solución de 1-(4-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanona (7,31 g, 6,14 ml, 47,3 mmol) y 2-tioxotiazolidin-4-ona (6,30 g, 47,3 mmol) en tolueno (80 ml) se le añadió acetato de amonio (3,65 g, 47,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 25 h, después se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (solución saturada de cloruro de sodio en agua) (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (1,57 g, 5,82 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de sólido de color amarillo. EM m/e: 269,9 ([M+H]⁺)

(E/Z)-5-(1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden)-2-tioxotiazolidin-4-ona



El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general 1 a partir de 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona y 2-tioxotiazolidin-4-ona y se usó en la etapa

siguiente sin purificación adicional.

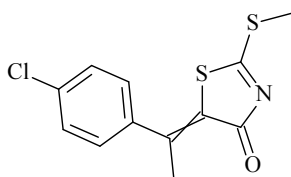
Síntesis de 2-sulfanil-tiazol-4-onas de fórmula (III)

Procedimiento general 2:

Activación de intermedios de 2-tioxo-tiazolidin-4-ona

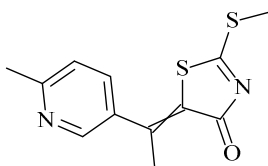
A una solución de un intermedio de 2-tioxo-tiazolidin-4-ona de fórmula (IV) (1,0 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 equiv.) en etanol (0,3 M) se le añade un reactivo electrófilo R⁸-LG (en el que LG es un grupo saliente, tal como halógeno) que bien está disponible comercialmente o bien se prepara fácilmente de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la técnica (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 12 h, se diluye con solución saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con tres porciones de un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo o diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una porción de agua y una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un intermedio de fórmula (III).

(E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona



A una solución de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-tioxotiazolidin-4-ona (590 mg, 2,19 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (565 mg, 764 μ l, 4,37 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió yoduro de metilo (621 mg, 274 μ l, 4,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas, se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (530 mg, 1,87 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de sólido de color blanquecino. EM m/e: 284,0 ([M+H]⁺)

(E/Z)-5-(1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 12% de acuerdo con el procedimiento general 2 a partir de

(E/Z)-5-(1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden)-2-tioxotiazolidin-4-ona y yoduro de metilo. EM m/e: 265,0 $[(M+H)^+]$

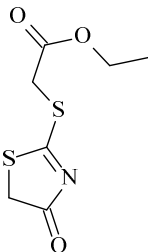
Síntesis de 2-sulfanil-tiazol-4-onas de fórmula (VIII)

Procedimiento general 3:

Activación de 2-tiooxo-tiazolidin-4-ona

A una solución de un compuesto de fórmula (V) (1,0 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 equiv.) en etanol (0,3 M) se le añade un reactivo electrófilo R^3 -LG (en el que LG es un grupo saliente, tal como halógeno) que bien está disponible comercialmente o bien se prepara fácilmente de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la técnica (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agita durante 12 h, se diluye con solución saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con tres porciones de un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo o diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una porción de agua y una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un intermedio de fórmula (VIII).

2-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-iltio)acetato de etilo



A una solución de 2-mercaptotiazol-4(5H)-ona (13,2 g, 99,1 mmol) en 2-propanol (250 ml) se le añadió trietilamina (10,0 g, 13,7 ml, 99,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h, después se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en acetona (250 ml). Se añadió 2-cloroacetato de etilo (12,1 g, 10,6 ml, 99,1 mmol), y la reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas, después se filtró, y se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 450 g, acetato de etilo del 20 % al 60 % en hexanos) dio el compuesto del título (13,1 g, 59,7 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido de color amarillo claro. EM m/e: 220,0 $[(M+H)^+]$.

Síntesis de 2-amino-tiazol-4-onas de fórmula (VII)

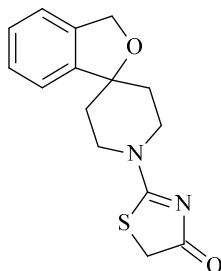
Procedimiento general 4:

Aminolisis de 2-sulfanil-tiazolo-4-onas

A una suspensión de una amina secundaria de fórmula (II) (1,0 equiv.) o su sal

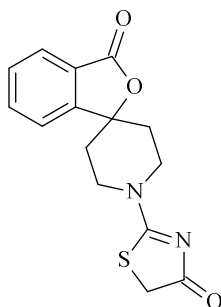
de clorhidrato y una 2-sulfanil-tiazol-4-ona de fórmula (VIII) (1,0 equiv.) en etanol (0,07-0,11 M), se le añade N,N-diisopropiletilamina (1,2-2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta bien en un reactor de microondas a 120 °C durante 5-10 min o con calentamiento convencional a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentra a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un compuesto de fórmula (VII).

2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona



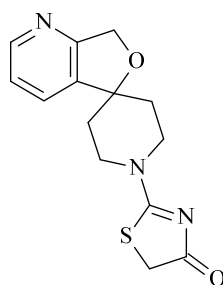
Una solución de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina] (4,00 g, 21,1 mmol) y 2-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-iltio)acetato de etilo (4,63 g, 21,1 mmol) en 2-propanol (36 ml) se calentó a 85 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, mientras que el producto cristaliza. El filtrado del sólido, el lavado con 2-propanol y el secado dio el compuesto del título (5,38 g, 18,7 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de sólido de color blanquecino. EM m/e: 289,1 [(M+H)⁺].

1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 96% de acuerdo con el procedimiento general 4 a partir de 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 2-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-iltio)acetato de etilo. EM m/e: 303,5 [(M+H)⁺]

2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 62% de acuerdo con el procedimiento general 4 a partir de 2-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-iltio)acetato de etilo y 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina]. EM m/e: 290,1 ([M+H]⁺)

Procedimiento general 5:

Aminolisis de 2-sulfanil-tiazolo-4-onas

A una suspensión de una amina secundaria de fórmula (II) (1,0 equiv.) o su sal de clorhidrato y una 2-sulfanil-tiazol-4-ona de fórmula (III) (1,0 equiv.) en etanol (0,07-0,11 M), se le añade N,N-diisopropiletilamina (1,2-2,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo mediante calentamiento convencional o en un reactor de microondas a 120 °C y se agitó durante 5-10 min. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un compuesto de fórmula (I).

Procedimiento general 6:

Condensación de 2-aminotiazol-4-onas con compuestos de carbonilo en presencia de TiCl₄

A una suspensión de una 2-aminotiazol-4-ona de fórmula (VII) (1,0 equiv.) y una cetona o aldehído de fórmula (VI), que bien está disponible comercialmente o se prepara fácilmente de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la técnica (1,0-1,5 equiv.) en diclorometano (0,18-0,29 M) se le añade cloruro de titanio (IV) (1 M en diclorometano, 1,4-2,3 equiv.) y piridina (10,0 equiv.). La mezcla de reacción bien se agita a 22-40 °C durante 5 min- 12 h o se calienta en un reactor de microondas a 100 °C y se agita durante 10-20 min. La mezcla de reacción se diluye entonces con agua y se extrae con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una porción de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un compuesto de fórmula (I).

Procedimiento general 7:

Condensación de 2-aminotiazol-4-onas con carbonilos en presencia de acetato

A una solución de una 2-aminotiazol-4-ona de fórmula (VII) (1,0 equiv.) en un disolvente, tal como ácido acético (0,3 M) o tolueno (0,3 M) y una cetona o aldehído de fórmula (VI) que está bien disponible comercialmente o se prepara de acuerdo con métodos y materiales de partida bien conocidos en la técnica (1,0 equiv.) se le añade bien acetato de sodio (4,0 equiv.) o acetato de amonio (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 130 °C durante 25 h o en un reactor de microondas a 170-180 °C durante 2-10 h, después se concentra a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida da un compuesto de fórmula (I).

Ejemplo 1

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]. EM m/e: 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 2

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 92 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]. EM m/e: 426,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 3

1'-{(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 73 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona. EM m/e: 439,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 4

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1H,1'H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona y (5Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1H,1'H-

espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 45 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 1H-espiro[furo[3,4-c]piridin-3,4'-piperidina]. EM m/e: 426,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 5**8-((5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)-3'H-espiro[8-azabicyclo[3.2.1]octan-3,1'-[2]benzofuran]-3'-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 38 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 3'H-8-azaespiro[bicyclo[3.2.1]octan-3,1'-isobenzofuran]-3'-ona. EM m/e: 465,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 6**(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 98 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(4-clorofenil)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidina]. EM m/e: 426,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 7**(5E/Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 29 % de acuerdo con el procedimiento general 5 a partir de (E/Z)-5-(1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden)-2-(metiltio)tiazol-4(5H)-ona y 3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]. EM m/e: 406,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 8**(5Z)-5-(4-clorobenciliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

Una suspensión de 4-clorobenzaldehído (9,8 mg, 69,4 μmol) 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona (20,0 mg, 69,4 μmol) y acetato de sodio (22,8 mg, 277 μmol) en ácido acético (200 μl) se calentó en un microondas a 170 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (8,8 mg, 21,4 μmol, rendimiento

del 31 %) en forma de un sólido de color blanco. EM m/e: 411,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 9

(5Z)-5-benciliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 55 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y benzaldehído. EM m/e: 377,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 10

(5E/Z)-5-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 10 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. EM m/e: 437,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 11

(5E/Z)-5-(6-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 5 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 6-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM m/e: 451,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 12

(5E/Z)-5-[1-(3-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 12 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(3-clorofenil)etanona. EM m/e: 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 13

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro

con un rendimiento del 1 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)propan-1-ona. EM m/e: 439,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 14

(5E/Z)-5-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 7 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 1-(2-clorofenil)etanona. EM m/e: 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 15

5-(1,3-dimetoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

A una suspensión de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona (4,00 g, 13,9 mmol) y 1,3-dimetoxipropan-2-ona (1,97 g, 16,6 mmol) en diclorometano (48 ml) se le añadió cloruro de titanio (IV), 1 M en diclorometano (33,40 g, 19,4 ml, 19,4 mmol) y piridina (11,00 g, 11,2 ml, 139 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas, después se vertió en salmuera (300 ml) y ácido clorhídrico 1M (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con *n*-heptano/acetato de etilo dio el compuesto del título (2,40 g, 6,18 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de una espuma de color pardo claro. EM m/e: 389,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 16

(5E/Z)-5-(1-feniletaliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 50 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y acetofenona. EM m/e: 391,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 17

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 42 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de

2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona. EM m/e: 479,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 18

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 10 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona. EM m/e: 479,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 19

(5E/Z)-5-(5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 60 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 5-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM m/e: 451,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 20

(5E/Z)-5-(7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 61 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM m/e: 451,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 21

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2,2-dimetilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 25 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM m/e: 467,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 22

(5E/Z)-5-[(4-clorofenil)(ciclopropil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 65 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona. EM m/e: 451,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 23

(5E/Z)-5-[1-(4-clorofenil)-2-fluoroetiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 68 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2-fluoroetanona. EM m/e: 443,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 24

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 28 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)propan-1-ona. EM m/e: 439,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 25

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 31 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)propan-1-ona. EM m/e: 439,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 26

(5Z)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 54 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)etanona. EM m/e: 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 27**(5E)-5-[1-(4-clorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 8 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)etanona. EM m/e: 425,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 28**(5E)-5-(1-ciclohexiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 48 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-ciclohexiletanona. EM m/e: 397,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 29**(5Z)-5-(1-ciclohexiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 48 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-ciclohexiletanona. EM m/e: 397,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 30**5-(propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 52 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y acetona. EM m/e: 329,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 31**(5Z)-5-[1-(piridin-4-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 39 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-4-il)propan-1-

ona. EM m/e: 406,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 32

(5E)-5-[1-(piridin-4-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 26 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-4-il)propan-1-ona. EM m/e: 406,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 33

(5Z)-5-[1-(piridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 41 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-4-il)etanona. EM m/e: 392,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 34

(5E/Z)-5-[1-(1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 89 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(1H-pirrol-2-il)etanona. EM m/e: 380,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 35

(5Z)-5-[1-(furan-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 53 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(furan-2-il)etanona. EM m/e: 381,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 36

(5E)-5-[1-(piridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 56 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-

espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-4-il)etanona. EM m/e: 392,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 37

(5Z)-5-[1-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 20 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etanona.

EM m/e: 394,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 38

(5Z)-5-[1-(piridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 5 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-2-il)etanona. EM m/e: 392,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 39

(5Z)-5-[1-(piridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 32 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-3-il)etanona. EM m/e: 392,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 40

(5E/Z)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 71 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-fluorofenil)etanona. EM m/e: 409,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 41

4-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 14 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM m/e: 470,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 42

(5E/Z)-5-(1-ciclopropiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 94 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-ciclopropiletanona. EM m/e: 355,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 43

(5E/Z)-5-(1-ciclopentiletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 63 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-ciclopentiletanona. EM m/e: 383,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 44

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(tetrahydro-4H-piran-4-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 41 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona. EM m/e: 371,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 45

(5Z)-5-(3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 98 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona. EM m/e: 417,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 46

(5Z)-5-(2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-

piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 66 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. EM m/e: 403,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 47**(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 90 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona. EM m/e: 431,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 48**(5E/Z)-5-[1-(2-cloropiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 76 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona. EM m/e: 426,1 ([M]⁺)

Ejemplo 49**(5E/Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 85 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 426,1 ([M]⁺)

Ejemplo 50**(5E/Z)-5-(1-metoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 60 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-metoxipropan-2-ona. EM m/e: 359,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 51**(5E/Z)-5-(1-fluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 55 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-fluoropropan-2-ona. EM m/e: 347,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 52**5-ciclohexiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color amarillo con un rendimiento del 64 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y ciclohexanona. EM m/e: 369,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 53**5-ciclopentiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 37 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y ciclopentanona. EM m/e: 355,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 54**(5E/Z)-5-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona. EM m/e: 419,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 55**(5E/Z)-5-[hexahidro-1,2,4-(metanotriil)pentalen-5(1H)-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 64 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,2,4-metenopentalen-

5(1H)-ona. EM m/e: 405,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 56

(5E)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 22 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-fluorofenil)etanona. EM m/e: 409,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 57

(5Z)-5-[1-(2-fluorofenil)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 42 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-fluorofenil)etanona. EM m/e: 409,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 58

(5E)-5-(1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 24 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ona. EM m/e: 459,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 59

(5Z)-5-(1-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}propan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 47 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(terc-butildimetilsililoxi)propan-2-ona. EM m/e: 459,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 60

5-(1,1-dioxidotetrahidro-4H-tiopiran-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 31 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de

2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-ona. EM m/e: 419,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 61

(5Z)-5-[1-(2-fluoropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 18 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-fluoropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 410,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 62

(5Z)-5-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 56 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanona. EM m/e: 395,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 63

(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-[1-(1,3-tiazol-2-il)etiliden]-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 19 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(tiazol-2-il)etanona. EM m/e: 498,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 64

(5E/Z)-5-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 51 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(5-metilisoxazol-3-il)propan-1-ona. EM m/e: 410,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 65

{(2E)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]propil}carbamato de *terc* butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un

rendimiento del 30 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 2-oxopropilcarbamato de *terc*-butilo. EM m/e: 444,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 66

Clorhidrato de (5E)-5-(1-aminopropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona (1:1)

Una mezcla de {(2E)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-5(4H)-iliden]propil}carbamato de *terc* butilo (9,6 mg, 21,6 μmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (271 μl, 1,08 mmol) se agitó a 22 °C durante 1 h. La concentración a sequedad dio el compuesto del título (8,1 mg, 21,3 μmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color naranja. EM m/e: 344,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 67

(5E/Z)-8-cloro-5-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-5(4H)-iliden]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 31 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 8-cloro-3,4-dihidro-1H-benzo[c]azepin-1,5(2H)-diona. EM m/e: 480,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 68

5-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 53 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona. EM m/e: 448,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 69

5-(1,3-difluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-thiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 46 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)thiazol-4(5H)-ona y 1,3-difluoropropan-2-ona. EM m/e: 365,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 70**(5E/Z)-5-(but-3-en-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 18 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y but-3-en-2-ona. EM m/e: 341,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 71**(5Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 45 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,1,1-trifluoropropan-2-ona. EM m/e: 383,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 72**Diacetato de 2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]propan-1,3-diilo**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 35 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y diacetato de 2-oxopropan-1,3-diilo. EM m/e: 445,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 73**(5E/Z)-5-(2-metoxiciclohexiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 91 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y metoxiciclohexanona. EM m/e: 399,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 74**(3E/Z)-3-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 27 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y indolin-2,3-diona. EM m/e:

418,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 75

5-ciclobutiliden-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 66 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y ciclobutanona. EM m/e: 341,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 76

(5E/Z)-5-(dihidro-2H-piran-3(4H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 33 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dihidro-2H-piran-3(4H)-ona. EM m/e: 371,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 77

(5E/Z)-5-[1-(2-metilpiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 44 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona. EM m/e: 406,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 78

(5E/Z)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etiliden]-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color naranja con un rendimiento del 59 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanona. EM m/e: 399,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 79

(5Z)-5-[1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 83 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-

espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(5-metilisoxazol-3-il)etanona. EM m/e: 396 ([M+H]⁺)

Ejemplo 80

(4E/Z)-4-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]azepan-1-carboxilato de *terc* butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 12 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 4-oxoazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM m/e: 484 ([M+H]⁺)

Ejemplo 81

Clorhidrato de (5E/Z)-5-(azepan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

Una solución de (4E/Z)-4-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]azepan-1-carboxilato de *terc* butilo (12 mg, 24,8 µmol) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (310 µl, 1,24 mmol) se agitó a 22 °C durante 1 h. La concentración a sequedad dio el compuesto del título (4 mg, 9,52 µmol, rendimiento del 38 %) en forma de un aceite de color naranja. EM m/e: 384 ([M+H]⁺)

Ejemplo 82

5-(difenilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 92 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y benzofenona. EM m/e: 453,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 83

(5Z)-5-[1-(2-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 18 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 426,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 84

(5E)-5-[1-(2-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 35 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 448,1 ([M+Na]⁺)

Ejemplo 85

(5E/Z)-5-[1-(6-metoxipiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 70 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-metoxipiridin-3-il)etanona. EM m/e: 422,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 86

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 75 % de acuerdo con el procedimiento general 4 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2,4-dimetiloxazol-5-il)etanona. EM m/e: 410,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 87

(5E/Z)-5-(1H-isocromen-4(3H)-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 65 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona e isocroman-4-ona. EM m/e: 419,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 88

(3E/Z)-3-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 14 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 3-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM m/e: 470,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 89

(5E/Z)-5-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 100 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-5-ona. EM m/e: 465,1 ([M]+)

Ejemplo 90

(5Z)-5-(piridin-2-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 32 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y picolinaldehído. EM m/e: 378,3 ([M+H]+)

Ejemplo 91

5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 45 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 5-metilisoxazol-3-carbaldehído. EM m/e: 382,3 ([M+H]+)

Ejemplo 92

(5E)-5-(2-metoxi-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 50 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-metoxi-1-feniletanona. EM m/e: 421,1 ([M+H]+)

Ejemplo 93

5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 84 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 5-metilisoxazol-3-

carbaldehído. EM m/e: 382,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 94

5-(piridin-3-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 61 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y nicotinaldehído. EM m/e: 378,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 95

5-(piridin-4-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 71 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y isonicotinaldehído. EM m/e: 378,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 96

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 21 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 426,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 97

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 12 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 429,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 98

5-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 11 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-

(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dibenzosuberona. EM m/e: 479,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 99

5-(5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 29 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dibenzosuberona. EM m/e: 477,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 100

5-[bis(4-clorofenil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 92 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y bis(4-clorofenil)metanona. EM m/e: 521,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 101

5-[bis(4-fluorofenil)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 89 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y bis(4-fluorofenil)metanona. EM m/e: 489,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 102

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(9H-tioxanten-9-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 74 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 9H-tioxanten-9-ona. EM m/e: 483,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 103

2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-(9H-xanten-9-iliden)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con

un rendimiento del 88 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 9H-xanten-9-ona. EM m/e: 467,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 104

5-(9H-fluoren-9-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 54 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 9H-fluoren-9-ona. EM m/e: 451,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 105

(5E)-5-[1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 5 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanona. EM m/e: 410,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 106

(5E)-5-[1-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanona. EM m/e: 410,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 107

(5Z)-5-[1-(1H-imidazol-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(1H-imidazo-2-il)etanona. EM m/e: 381,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 108

(5E/Z)-5-[1-(furo[3,2-b]piridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 36 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(furo[3,2-b]piridin-2-il)etanona. EM m/e: 432,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 109

(5E/Z)-5-[1-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etanona. EM m/e: 395,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 110

5-[di(piridin-2-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 73 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dipiridin-2-ilmetanona. EM m/e: 455,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 111

5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 98 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ona. EM m/e: 437,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 112

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 8 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)etanona. EM m/e: 426,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 113

5-(1,3-dicloropropan-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-

piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,3-dicloropropan-2-ona. EM m/e: 397,4 ([M]⁺)

Ejemplo 114**5-(heptan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y heptan-4-ona. EM m/e: 385,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 115**5-(diciclopropilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 91 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y diciclopropilmetanona. EM m/e: 381,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 116**5-(2,6-dimetilheptan-4-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 28 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,6-dimetilheptan-4-ona. EM m/e: 413,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 117**(5E/Z)-5-[1-(1H-imidazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 77 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(1H-imidazol-5-il)etanona. EM m/e: 381,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 118**5-(díclopentilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo claro con un rendimiento del 9 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y díclopentilmetanona. EM m/e: 437,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 119**5-[di(piridin-3-il)metiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 34 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y dipiridin-3-ilmetanona. EM m/e: 455,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 120**5-(2,4-dimetilpentan-3-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 2 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,4-dimetilpentan-3-ona. EM m/e: 385,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 121**(5E/Z)-5-[1-(metilsulfonil)propan-2-iliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 62 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(metilsulfonil)propan-2-ona. EM m/e: 407,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 122**5-(di-1H-pirrol-2-ilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 30 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y di(1H-pirrol-2-

il)metanona. EM m/e: 431,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 123

(5E)-5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 71 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-feniletanona. EM m/e: 521,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 124

(5E)-5-(2-hidroxi-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

Una suspensión de (5E)-5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (100,0 mg, 192 µmol) y PPTS (*para*-toluenosulfonato de piridinio) (24,1 mg, 96 µmol) en metanol (1 ml) y diclorometano (1 ml) se agitó durante 2 h, después se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La concentración a sequedad del filtrado dio el compuesto del título (75,3 mg, 185 µmol, rendimiento del 97 %) en forma de sólido de color blanquecino.

EM m/e: 407,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 125

5-(diciclohexilmetiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 4 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y diciclohexilmetanona. EM m/e: 465,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 126

(5Z)-5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 13 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-feniletanona. EM m/e: 521,8 ([M+H]⁺)

Ejemplo 127**(5Z)-5-(2-hidroxi-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

Una suspensión de (5Z)-5-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (30,0 mg, 57,6 µmol) y PPTS (14,5 mg, 57,6 µmol) en metanol (300 µl) y diclorometano (300 µl) se agitó durante 24 h, después se concentra a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano) dio el compuesto del título (6,7 mg, 16,5 µmol, rendimiento del 29 %) como un sólido de color amarillo claro.

EM m/e: 407,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 128**(5Z)-5-(ciclopent-2-en-1-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 5 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y ciclopent-3-enona. EM m/e: 353,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 129**(5E)-5-[2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 36 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 556,2 ([M]⁺)

Ejemplo 130**(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona**

Una suspensión de (5E)-5-[2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona (52,0 mg, 93,5 µmol) y PPTS (35,2 mg, 140 µmol) en metanol (450 µl) y diclorometano (450 µl) se agitó durante 4 h a 50 °C, después se concentra a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró a sequedad para dar el compuesto del título

(40,0 mg, 90,5 μ mol, rendimiento del 97 %) en forma de una espuma de color blanco. EM m/e: 442,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 131

(5Z)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color rosa con un rendimiento del 37 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 556,2 ([M]⁺)

Ejemplo 132

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 59 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona. EM m/e: 454,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 133

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 7 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona. EM m/e: 440,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 134

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 7 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona. EM m/e: 440,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 135

1'-{[(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro

con un rendimiento del 46 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona. EM m/e: 420,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 136

1'-{(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 33 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona. EM m/e: 420,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 137

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 6 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 440,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 138

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 34 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 440,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 139

1'-[5-(d ciclopropilmetiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 79 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y d ciclopropilmetanona. EM m/e: 395,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 140

1'-[(5E)-5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-feniletilden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 33 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-feniletanona. EM m/e: 535,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 141

1'-[(5Z)-5-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 12 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-feniletanona. EM m/e: 535,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 142

1'-[(5Z)-5-(2-hidroxi-1-feniletiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

Una suspensión de 1'-[(5Z)-5-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-feniletiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (15,0 mg, 28,1 μmol) y PPTS (7,1 mg, 28,1 μmol) en metanol (150 μl) y diclorometano (150 μl) se agitó durante 24 h a 20 °C, después se concentra a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano) dio el compuesto del título (2,6 mg, 6,2 μmol, rendimiento del 22 %) en forma de sólido de color blanquecino. EM m/e: 421,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 143

1'-[(5E)-5-(2-hidroxi-1-feniletiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

Una suspensión de 1'-[(5Z)-5-(2-hidroxi-1-feniletiliden)-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (85,0 mg, 159 μmol) y PPTS (20 mg, 79,5 μmol) en metanol (850 μl) y diclorometano (850 μl) se agitó durante 8 h a 40 °C, después se concentra a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano) dio el compuesto del título (66 mg, rendimiento del 98 %) en forma de sólido de color blanquecino.

EM m/e: 421,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 144

1'-[(5E)-5-[2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 38 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona.

EM m/e: 570,5 ([M]+)

Ejemplo 145

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

Una suspensión de 1'-{(5E)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (60,0 mg, 105,0 μ mol) y PPTS (13,2 mg, 52,6 μ mol) en metanol (600 μ l) y diclorometano (600 μ l) se agitó durante 24 h a 20 °C y durante 8 h a 40 °C, después se concentra a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. La concentración a sequedad del filtrado dio el compuesto del título (16,9 mg, 37,0 μ mol, rendimiento del 35 %) en forma de sólido de color blanquecino. EM m/e: 456,6 ([M+H]+)

Ejemplo 146

1'-{(5Z)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 29 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona.

EM m/e: 570,5 ([M]+)

Ejemplo 147

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-hidroxietiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

Una suspensión de 1'-{(5Z)-5-[2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona (45,0 mg, 78,9 μ mol) y PPTS (29,8 mg, 118,0 μ mol) en metanol (450 μ l) y diclorometano (450 μ l) se agitó durante 24 h a 50 °C, después se concentra a sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano y se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, acetato de etilo del 0 % al 70 % en heptano) dio el compuesto del título (12,1 mg, 26,5 μ mol, rendimiento del 34 %) en

forma de sólido de color blanquecino.

EM m/e: 456,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 148

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento del 38 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ona. EM m/e: 468,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 149

1'-{(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 59 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona. EM m/e: 454,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 150

1'-{(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)propiliden]-4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 3 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)propan-1-ona. EM m/e: 454,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 151

(5Z)-5-(1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 18 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y acetofenona. EM m/e: 391,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 152

(5E)-5-(1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro

con un rendimiento del 1 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y acetofenona. EM m/e: 391,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 153

(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja claro con un rendimiento del 27 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-metilpiridin-3-il)etanona. EM m/e: 406,6 ([M+H]⁺)

Ejemplo 154

(5E)-5-[1-(4-clorofenil)-2-metilpropiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 46 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2-metilpropan-1-ona. EM m/e: 453,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 155

(5E)-5-[1-(3-metilpiridin-2-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro con un rendimiento del 4 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(3-metilpiridin-2-il)etanona. EM m/e: 406,4 ([M+H]⁺)

Ejemplo 156

1'-[(5Z)-4-oxo-5-(1-feniletiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde con un rendimiento del 67 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y acetofenona. EM m/e: 405,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 157

1'-[(5E)-4-oxo-5-(1-feniletiliden)-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 2 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1'-(4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-3-ona y acetofenona. EM m/e: 405,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 158

(5Z)-5-[1-(3-fluoropiridin-4-il)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 7 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(3-fluoropiridin-2-il)etanona. EM m/e: 410,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 159

{(2E/Z)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-2-feniletil}carbamato de *terc* butilo

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 4 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-oxo-2-feniletilcarbamato de *terc*-butilo. EM m/e: 506,2 ([M+H]⁺)

Ejemplo 160

Trifluoroacetato de (5E/Z)-5-(2-amino-1-feniletiliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

A una solución de {(2E/Z)-2-[4-oxo-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]-2-feniletil}carbamato de *terc* butilo (6 mg, 11,9 μmol) en diclorometano (240 μl) a 0-5 °C se le añadió ácido trifluoroacético (240 μl, 3,12 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 1 hora. La concentración a sequedad dio el compuesto del título (6 mg, 11,5 μmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM m/e: 406,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 161

5-(1,3-dihidro-2H-inden-2-iliden)-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo con un rendimiento del 1 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1H-inden-2(3H)-ona. EM m/e: 403,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 162

(5E/Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona. EM m/e: 427,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 163

5-(1,3-dimetoxipropan-2-iliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma de color naranja con un rendimiento del 26 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1,3-dimetoxipropan-2-ona. EM m/e: 390,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 164

(5E/Z)-5-(2-metoxiciclohexiliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 96 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2-metoxiciclohexanona. EM m/e: 400,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 165

(5E/Z)-5-[1-(piridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 37 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(piridin-3-il)etanona. EM m/e: 393,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 166

(5E/Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 100 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(6-metilpiridin-3-

il)etanona. EM m/e: 407,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 167

(5E/Z)-5-[1-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etiliden]-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 72 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(2,4-dimetiloxazol-5-il)etanona. EM m/e: 411,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 168

(5E/Z)-5-(1H-isocromen-4(3H)-iliden)-2-(1'H,7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 76 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona e isocroman-4-ona. EM m/e: 420,1 ([M+H]⁺)

Ejemplo 169

(5Z)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 8 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,2,2-trideuterio-1-(6-metilpiridin-3-il)etanona. EM m/e: 409,7 ([M+H]⁺)

Ejemplo 170

(5E)-5-[1-(6-metilpiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 17 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,2,2-trideuterio-1-(6-metilpiridin-3-il)etanona. EM m/e: 408,7 ([M+H]⁺)

Ejemplo 171

(5Z)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il)(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 13 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-

espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trideuterioetanona. EM m/e: 429,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 172

(5E)-5-[1-(6-cloropiridin-3-il(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 17 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 1-(4-clorofenil)-2,2,2-trideuterioetanona. EM m/e: 429,5 ([M+H]⁺)

Ejemplo 173

(5Z)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 11 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,2,2-trideuterio-1-feniletanona. EM m/e: 394,7 ([M+H]⁺)

Ejemplo 174

(5E)-5-[1-fenil(²H₃)etiliden]-2-(1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-4(5H)-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 2 % de acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 2-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il)tiazol-4(5H)-ona y 2,2,2-trideuterio-1-feniletanona. EM m/e: 394,6 ([M+H]⁺)

¹ Robben, et al. (2006). Am J Physiol Renal Physiol. **291**, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"

² Neumann (2008). J Neuroendocrinol. **20**, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"

³ Ebner, et al. (2002). Eur J Neurosci. **15**, 384-8., "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"

⁴ Kendler, et al. (2003). Arch Gen Psychiatry. **60**, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety"

⁵ Regier, et al. (1998). Br J Psychiatry Suppl. 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"

- ⁶ Bielsky, et al. (2004). *Neuropsychopharmacology*. **29**, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"
- ⁷ Landgraf, et al. (1995). *Regul Pept*. **59**, 229-39., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats"
- ⁸ Yirmiya, et al. (2006). **11**, 488-94, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"
- ⁹ Thompson, et al. (2004). *Psychoneuroendocrinology*. **29**, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication"
- ¹⁰ Raskind, et al. (1987). *Biol Psychiatry*. **22**, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients"
- ¹¹ Altemus, et al. (1992). *Arch Gen Psychiatry*. **49**, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder"
- ¹² *Genes, Brain and Behavior* (2011) 10: 228-235
- ¹³ *Curr. Opin. Neurobiol.* 19, 231-234 (2009)
- ¹⁴ Kalsbeek, A., E. Fliers, M. A. Hofman, D. F. Swaab y R. M. Buijs. 2010. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock.
- ¹⁵ Schwartz, W. J., R. J. Coleman y S. M. Reppert. 1983. A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 263: 105-12
- ¹⁶ Groblewski, T. A., A. A. Nunez y R. M. Gold. 1981. Circadian rhythms in vasopressin deficient rats. *Brain Res Bull* 6: 125-30
- ¹⁷ Albers, H. E., C. F. Ferris, S. E. Leeman and B. D. Goldman. 1984. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science* 223: 833-5
- ¹⁸ Yoshiaki Yamaguchi, Toru Suzuki, Yasutaka Mizoro, Hiroshi Kori, Kazuki Okada, Yulin Chen, Jean-Michel Fustin, Fumiyoshi Yamazaki, Naoki Mizuguchi, Jing Zhang, Xin Dong, Gozoh Tsujimoto, Yasushi Okuno, Masao Doi, Hitoshi Okamura. Mice Genetically Deficient in Vasopressin V1a and V1b Receptors Are Resistant to Jet Lag. (2013) *Science*, 342: 85-90
- ¹⁹ *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).