

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 780**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2009 E 09788067 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2342191**

54 Título: **Compuestos aromáticos de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno y su uso**

30 Prioridad:

10.09.2008 US 95765 P

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

12.07.2013

73 Titular/es:

**mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)**

**2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**MORIMOTO, HIROSHI;
SAKAMOTO, TOSHIAKI;
HIMIYAMA, TOSHIYUKI;
KAWANISHI, EIJI y
MATSUMURA, TAKEHIKO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 412 780 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno y su uso.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina trisustituida que tienen una excelente actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 10 (PDE10), para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo, y útiles como productos farmacéuticos, y a un procedimiento para preparar dichos compuestos y a su uso.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- 10 La nucleótido cíclico fosfodiesterasa (en lo sucesivo denominada fosfodiesterasa o PDE) es una enzima que hidroliza un enlace fosfodiéster en nucleótidos cíclicos tales como el cAMP (3',5'-monofosfato cíclico de adenosina o cGMP (3',5'-monofosfato cíclico de guanosina), etc., como sustrato para proporcionar nucleótidos tales como el 5'-AMP (5'-monofosfato de adenosina) o 5'-GMP (5'-monofosfato de guanosina), etc.

- 15 Los nucleótidos cíclicos tales como el cAMP y cGMP están implicados en la regulación de muchas funciones dentro de un cuerpo vivo como segundos mensajeros de la señalización intracelular. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP, que varían en respuesta a las señales extracelulares, son reguladas por un equilibrio entre enzimas implicadas en la síntesis de cAMP y cGMP (adenilato ciclasa y guanilato ciclasa) y PDE implicada en la hidrólisis de dichas enzimas.

- 20 Para la PDE de mamíferos, se han aislado e identificado muchos tipos de PDE en mamíferos hasta ahora, y se han clasificado en una familia plural de acuerdo con la homología de secuencia de aminoácidos, propiedades bioquímicas, caracterización por inhibidores y similares (Francis y col., *Prog. Nucleic Acid Res.*, vol. 65, pág. 1-52, 2001)

- 25 Entre dichas familias diferentes de PDE de mamíferos, la fosfodiesterasa 10 (PDE10) [más específicamente la fosfodiesterasa 10A (PDE10A)] reconoce tanto el cAMP como el cGMP como sustrato. Se ha descrito que la PDE10 tiene una mayor afinidad por el cAMP. Además, se han aislado e identificado el ADNc de PDE10 de ser humano, ratón y rata. Además, se ha confirmado la existencia de proteínas PDE10. (Fujishige y col., *J. Biol. Chem.*, vol. 274, pág. 18438-18445, 1999; Kotera y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 261, pág. 551-557, 1999; Soderling y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 96, pág. 7071-7076, 1999; y Loughley y col., *Gene*, vol. 234, pág. 109-117, 1999).

Con respecto a los compuestos inhibidores de la PDE10 (inhibidores de PDE10), es decir, compuestos que tienen acción inhibidora en la actividad enzimática de la PDE10, se han descrito los siguientes:

- 30 Por ejemplo, en los documentos EP1250923 (Pfizer) y WO2005/082883 (Pfizer), se describen la papaverina y diferentes compuestos heterocíclicos aromáticos tales como la quinazolina e isoquinazolina como inhibidores de la PDE10.

También se ha descrito en los mismos que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones tales como:

- 35 Trastorno psicótico:

por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, etc.

Trastorno de ansiedad:

- 40 por ejemplo, trastorno de pánico, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, etc.;

Trastorno del movimiento:

por ejemplo, enfermedad de Huntington, discinesia asociada con la terapia con agonista de la dopamina, enfermedad de Parkinson, el síndrome de piernas inquietas, etc.;

Toxicomanía:

- 45 por ejemplo, adicción al alcohol, anfetaminas, cocaína u opiáceos, etc.;

Trastornos que comprenden la cognición deficiente como un síntoma:

por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, etc.), delirio, trastorno amnésico, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, un trastorno de aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), disminución cognitiva relacionada con la edad, etc.; y

- 50 Trastorno afectivo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), trastorno ciclotímico, etc.; o

Episodio afectivo:

por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio afectivo maníaco o mixto, episodio afectivo hipomaníaco, etc.

Además, también se ha descrito en los mismos, que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, etc.

5 En la bibliografía, Menniti y col. [Menniti y col., *Curr. Opin. Investig. Drugs.*, 2007, 8(1):54-59], describen que los inhibidores de PDE10 tienen potencial como agentes antipsicóticos junto con potencial para mejorar los síntomas cognitivos en la esquizofrenia.

10 El documento WO2003/000693 (Bayer) describe compuestos de imidazotriazina como inhibidores de PDE10. También se describe que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos neurodegenerativos, en especial para la enfermedad de Parkinson.

El documento WO2003/014117 (Bayer) etc., describe diferentes compuestos de pirroloisoquinolina como inhibidores de PDE10. También se describe que estos compuestos que tienen acción inhibitoria en la actividad de la PDE10 muestran actividad antiproliferativa y son útiles para tratar el cáncer. Además, se describe que esos compuestos son útiles para tratar afecciones de dolor y/o para reducir la temperatura del cuerpo en afecciones con fiebre.

15 El documento WO2005/12485 (Bayer), describe que los inhibidores de PDE10 son útiles para estimular la liberación de insulina de células pancreáticas. Además, se describe que los inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento o profilaxis de la diabetes y enfermedades relacionadas con la misma:

20 por ejemplo, diabetes de tipo 1 o tipo 2, diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), diabetes latente autoinmune del adulto (LADA), intolerancia a la glucosa (IGT), glucosa en ayunas alterada (IGF), diabetes gestacional, síndrome metabólico X, etc.

Véase también el documento WO2005/120514 (Pfizer), que describe inhibidores de PDE10 que se dice que son útiles para reducir el peso corporal y/o la grasa corporal en el tratamiento de pacientes obesos. Además, se describe en el mismo, que esos inhibidores de PDE10 son útiles para el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina (NIDDM), síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa, etc.

25 Además, se conocen algunos compuestos de pirimidina. Véase, por ejemplo, el documento WO2002/38551 (Roche) que describe compuestos de pirimidina trisustituída que tienen actividad como ligandos del receptor de neuropéptidos Y.

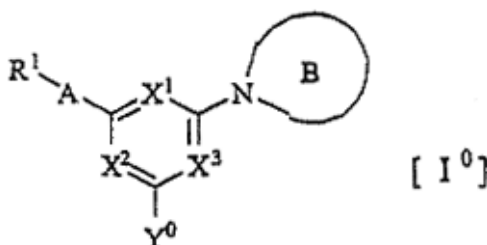
30 Los documentos WO 2008/023159 A1 y WO 2007/080382 A1 describen derivados de morfolino-pirimidina que se usan en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades obstructivas de las vías aéreas y enfermedades inmunitarias.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen una excelente actividad inhibitoria de PDE10, procedimientos para preparar dichos compuestos, uso de dichos compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y similares.

35 Los autores de la presente invención han llevado a cabo una investigación y como resultado han encontrado que algunos compuestos aromáticos de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno tienen excelente actividad inhibitoria de la PDE10.

En concreto, la presente invención se refiere a un compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno, representado por la fórmula [I⁰]:



40 en la que:

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente N o CH, y al menos dos de X¹, X² y X³ son N;

A es *-CH=CH-, *-C(Alq)=CH-, *-CH₂-CH₂- o *-O-CH₂- (* es un enlace con R¹);

Alq es un grupo alquilo inferior;

45 El anillo B es un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

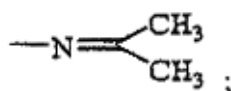
R¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo,

pirazinilo, pirimidinilo, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar además condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros;

Y^0 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (5):

- 5 (1) un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido;
- (2) un aminocarbonilo opcionalmente sustituido;
- (3) un amino-alquilo inferior opcionalmente sustituido;
- (4) $-O-R^2$

- 10 en el que R^2 es hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo inferior, grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros monocíclico, o

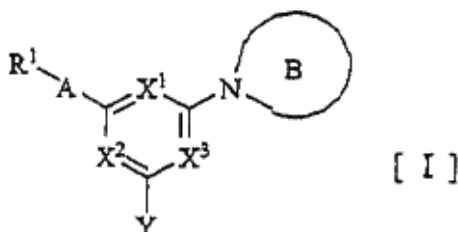


(5) amino mono o disustituido;

con la condición de que cuando Y^0 es amino mono o disustituido, el resto heterocíclico que contiene nitrógeno de R^1 no es quinoxalinilo o quinolilo,

- 15 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además, en una de las realizaciones preferidas de la invención, la presente invención se refiere a un compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula [I]:



en la que:

- 20 X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o CH, y al menos dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;

A es $^*-CH=CH-$, $^*-C(Alq)=CH-$, $^*-CH_2-CH_2-$ o $^*-O-CH_2-$ (* es un enlace con R^1);

Alq es un grupo alquilo inferior;

El anillo B es un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

- 25 R^1 es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar además condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros;

Y es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (3):

- 30 (1) un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido;
- (2) un aminocarbonilo opcionalmente sustituido;
- (3) un amino-alquilo inferior opcionalmente sustituido;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 35 La presente invención también se refiere a un compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno, representado por la fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como un principio activo, así como al uso de dicho

compuesto para la fabricación de un medicamento.

Además, la presente invención se refiere a dicho compuesto de fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y a un procedimiento para preparar dicho compuesto.

5 Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención, tienen una excelente actividad inhibidora de PDE10 (es decir, actividad inhibidora de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa 10).

10 Los compuestos de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene los mismos como un principio activo, son útiles para el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de PDE10 (es decir, inhibición de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa 10) [por ejemplo, esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo, etc.]

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Pueden existir isómeros geométricos (isómero E o isómero Z) de fórmula [I⁰] o [I] debido a un doble enlace en la molécula, por ejemplo, cuando un compuesto es de fórmula [I⁰] o [I] en la que A es *-CH=CH- o *-C(Alq)=CH-, etc. En la presente invención, están abarcados dentro del alcance de la presente invención ambos isómeros geométricos y una mezcla de los mismos.

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo que se indique otra cosa.

20 El alquilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior y (alquil inferior)-amino incluyen el grupo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (C₁₋₆), preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄).

El cicloalquilo inferior incluye un grupo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (C₃₋₈), preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono (C₃₋₆). También están incluidos en el cicloalquilo inferior los que tienen de 1 a 2 sustituyentes alquilo inferior en su resto cíclico.

25 El alcoxi inferior incluye los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (C₁₋₆), preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄). Están incluidos en el alcoxi inferior cualquiera de los (alquilo inferior)-O-.

El cicloalcoxi inferior incluye los que tienen de 4 a 9 átomos de carbono (C₄₋₉), preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono (C₄₋₇). Están incluidos en el alcoxi inferior cualquier (cicloalquilo inferior)-O-.

30 El alcanilo inferior y (alcanoil inferior)amino incluyen los que tienen de 2 a 7 átomos de carbono (C₂₋₇), preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono (C₂₋₅). Están incluidos en el alcanilo inferior cualquier (alquil inferior)-C(O)-.

El cicloalcanoil inferior y cicloalcanoilamino inferior incluyen los que tienen de 4 a 9 átomos de carbono (C₄₋₉), preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono (C₄₋₇). Están incluidos en el cicloalcanoil inferior cualquier (cicloalquil inferior)-C(O)-.

35 El alquilen inferior incluye cualquier grupo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (C₁₋₆), preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono (C₁₋₄).

El alquenil inferior y alquenileno inferior incluyen los que tienen de 2 a 7 átomos de carbono (C₂₋₇), preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono (C₂₋₅) y al menos un doble enlace.

40 El cicloalquenil inferior incluye un grupo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (C₃₋₈), preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono (C₃₋₆). También están incluidos en el cicloalquenil inferior los que tienen de 1 a 2 sustituyentes alquilo inferior en su resto cíclico.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Halogeno- significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Están incluidos en los grupos amino opcionalmente sustituidos los grupos amino no sustituidos, grupos amino acíclicos mono o disustituidos, y también están incluidos los grupos amino cíclicos, por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, etc.

45 Cuando un compuesto de fórmula [I⁰] o [I] es uno en el que A es *-CH=CH- o *-C(Alq)=CH-, pueden existir ambos isómeros geométricos (isómero E e isómero Z) y ambos isómeros están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Entre ellos, se prefiere el isómero E.

En el compuesto [I⁰] o [I], "Alq" puede incluir metilo, etilo, propilo, butilo y similares. Entre ellos, el metilo es más preferido.

50 El resto heterocíclico alifático que contiene nitrógeno en el "grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" representado por el anillo B, incluye heterociclo alifático monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, que contiene un átomo de nitrógeno y 0 o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

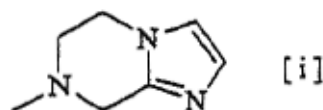
55 Los monocíclicos en el heterociclo alifático que contiene nitrógeno anterior incluyen heterociclo alifático de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que contiene un nitrógeno y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los bicíclicos en el heterociclo alifático que contiene nitrógeno anterior incluyen heterociclo alifático en el que están condensados dos anillos de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, y que contienen un átomo de nitrógeno y de 0 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 5 Los ejemplos específicos incluyen 1-pirrolidinilo, 1-imidazolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-perhidroazepinilo, o un grupo monocíclico en el que una parte del mismo es insaturada.

- 10 Los ejemplos específicos adicionales incluyen un grupo bicíclico que tiene un grupo monocíclico y un segundo anillo (incluye como segundo anillo, por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, benceno, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxolano, tiolano, pirrolina, imidazolina, pirazolina, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirano, perhidroazepina, perhidrotiazepina, etc.) condensado al mismo, y un grupo bicíclico en el que una de sus partes es insaturada.

Entre estos anillos, se prefieren 1-pirrolidinilo, 1-imidazolidinilo, 1-pirazolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, o un grupo representado por la fórmula [i]:



- 15 (7-5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo). Se prefiere en particular el 1-pirrolidinilo.

El "grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" representado por el anillo B puede estar no sustituido o estar sustituido con uno o más, por ejemplo de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen:

- 20 halógeno;

oxo;

hidroxi;

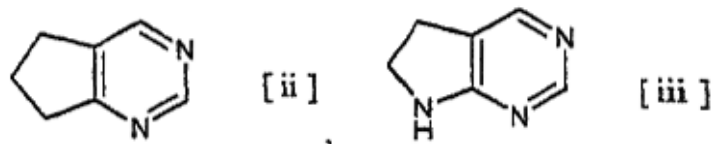
un alcoxi inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de di-(alquil inferior)amino, etc.;

- 25 un amino opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, di-(alquil inferior)amino-(alquil inferior)carbonilo, di-(alquil inferior)amino-(alcoxi inferior)carbonilo y piridil-(alquilo inferior), etc.;

un alquilo inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de hidroxi, etc.

- 30 El resto heterocíclico que contiene nitrógeno en el "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" representado por R^1 se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, pirazinilo, pirimidinilo y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar además condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros.

- 35 Los ejemplos del "anillo alifático de 5 a 6 miembros" condensado con este incluyen ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina. Los ejemplos específicos del "grupo que comprende el resto condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros" incluyen los de las siguientes dos fórmulas [ii] y [iii]:



- 40 Entre dichos restos heterocíclicos que contienen nitrógeno, los preferidos son 2-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-isoquinolilo, 2-quinazolinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4- o 5-pirimidinilo. Se prefieren en particular 2-quinoxalinilo, 2-quinolilo y 2-quinazolinilo.

El "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" representado por R^1 puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, por ejemplo, de 1 a 3 sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen:

- 45 halógeno;

nitro;

hidroxi;

ciano;

5 un alquilo inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados del grupo que consiste en halógeno e hidroxi;

cicloalquilo inferior;

alcoxi inferior;

(alcoxi inferior)carbonilo;

10 un grupo amino opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-(alquilo inferior), mono o di-(alquil inferior)amino-(alquilo inferior) y piridil-(alquilo inferior);

un fenilo opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de alcoxi inferior, etc.;

15 un grupo heterocíclico alifático o aromático, de 5 a 6 miembros monocíclico, opcionalmente sustituido, tal como pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, y similares, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de hidroxi y alquilo inferior.

El resto heterocíclico en el "grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido" representado por Y o Y⁰ incluye un grupo heterocíclico aromático que comprende un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 Los ejemplos específicos incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

Entre ellos, se prefieren el piridilo, tal como 2- o 3-piridilo, y furilo, tal como 2-furilo.

25 El "fenilo opcionalmente sustituido" o "grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido" representado por Y o Y⁰ puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más, por ejemplo de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen:

halógeno;

hidroxi;

ciano;

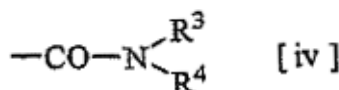
30 un alquilo inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de halógeno etc.;

35 un alcoxi inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados de hidroxi, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior, carbamoilo, mono- o di-(alquil inferior)carbamoilo, amino, mono- o di-(alquil inferior)amino, un grupo heterocíclico alifático o aromático, de 5 a 6 miembros, monocíclico (tal como imidazol, piridina, piperidina, morfolinilo, piperazinilo, etc.) opcionalmente sustituido con alquilo inferior, (grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico)-CO- (tal como morfolinocarbonilo), y tetrahidropiranyl-O-;

(grupo heterocíclico aromático, de 5 a 6 miembros, monocíclico)-O- tal como pirimidinilo; y

(grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico)-O- tal como piperidilo.

40 Los ejemplos más específicos del "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" representado por Y o Y⁰, incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula [iv]:



en la que:

45 R³ y R⁴ cada uno independientemente son hidrógeno, alcoxi inferior, un amino opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático o alifático, de 5 a 6 miembros monocíclico, opcionalmente sustituido, o

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6

miembros, monocíclico, que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido.

El "amino opcionalmente sustituido" representado por R^3 o R^4 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen alquilo inferior, etc.

5 El "alquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R^3 o R^4 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen hidroxilo, alcoxi inferior, halogeno-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo, mono o di-(alquil inferior)amino, piridilamino, grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros monocíclico (tal como oxolanilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo) y grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros monocíclico (tal como piridilo).

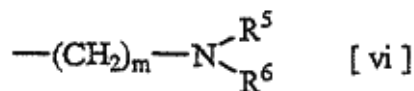
10 El "cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R^3 o R^4 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen hidroxilo, alcoxi inferior y (grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros monocíclico)-O- (tal como piridiloxi).

El "fenilo opcionalmente sustituido" representado por R^3 o R^4 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen alcoxi inferior.

15 El "grupo heterocíclico alifático o aromático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido" representado por R^3 o R^4 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de resto heterocíclico de este incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, oxolanilo, tiolanilo, tetrahidropiranilo y piridilo. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen grupo oxo, alquilo inferior y (alcoxi inferior)-(alquilo inferior).

20 El "grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros monocíclico, que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido", formado por R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos del resto heterocíclico incluyen piperazin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo y 1,4-oxazepan-4-ilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen grupo oxo, alquilo inferior, alcoxi inferior y (alcoxi inferior)-(alquilo inferior).

25 Los ejemplos más específicos del "(alquilo inferior)-amino opcionalmente sustituido" representado por Y o Y^0 incluyen un grupo representado por la siguiente fórmula [vi]:



en la que:

m es 1, 2, 3 ó 4; y

30 R^5 y R^6 cada uno independientemente son hidrógeno, un alquilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo inferior, o un grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido, o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, que contiene nitrógeno.

35 El "alquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R^5 o R^6 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen hidroxilo o alcoxi inferior.

El "grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido" representado por R^5 o R^6 puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos del resto heterocíclico incluyen tetrahidropiranilo, oxolanilo y tiolanilo. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen grupo oxo.

40 Los ejemplos del "grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, que contiene nitrógeno" formado por R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, incluyen morfolin-4-ilo.

45 El "alquilo inferior opcionalmente sustituido" representado por R^2 en "-O- R^2 " representado por Y^0 , puede no estar sustituido o estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen alcoxi inferior, cicloalquilo inferior, mono o di-(alquil inferior)amino, (grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros monocíclico)-CO- (tal como morfolinocarbonilo), un grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido (tal como pirrolidinilo, morfolinilo, oxolanilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales puede no estar sustituido o tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de grupo oxo y alquilo inferior).

50 Los ejemplos del "grupo heterocíclico alifático, de 5 a 6 miembros, monocíclico" representado por R^2 incluyen oxolanilo, tal como 2- o 3-oxolanilo, y tetrahidropiranilo tal como 4-tetrahidropiranilo.

El grupo "amino mono o disustituido" representado por Y^0 incluye un grupo amino acíclico sustituido por 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos del sustituyente incluyen:

un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior, etc.;

- un cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior y (alcoxi inferior)-(alquilo inferior), etc.; y
- 5 un grupo heterocíclico monocíclico alifático, de 4 a 7 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros), opcionalmente sustituido, tal como oxolanilo, tetrahidropirranilo y trolanilo, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en oxo y alquilo inferior, etc.
- 10 El grupo amino disustituido representado por Y^0 incluye un amino cíclico opcionalmente sustituido. Los ejemplos del amino cíclico incluyen 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo y 4-morfolinilo. El amino cíclico puede estar sustituido en su resto de anillo con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior, etc.;
- 15 Un aspecto de la presente invención incluye aquellos compuestos de fórmula [I] en la que "A" es $^{*}\text{-CH=CH-}$ o $^{*}\text{-C(Alq)=CH-}$. En esta realización de la invención, se prefiere la forma isómera E del doble enlace en "A".
- Otro aspecto de la presente invención incluye aquellos compuestos en los que el resto heterocíclico que contiene nitrógeno del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido representado por R^1 es 2-quinoxalinilo, 2-quinolilo y 2-quinazolinilo.
- 20 Otro aspecto de la invención incluye aquellos compuestos en los que Y es un aminocarbonilo opcionalmente sustituido.
- Otro aspecto preferido de la invención incluye aquellos compuestos en los que A es $^{*}\text{-CH=CH-}$ o $^{*}\text{-C(Alq)=CH-}$ o $^{*}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.
- 25 Otro aspecto de la invención incluye aquellos compuestos en los que A es $^{*}\text{-CH=CH-}$.
- Otro aspecto de la invención incluye aquellos compuestos en los que X^1 y X^2 son independientemente N, X^3 es CH, y A es $^{*}\text{-CH=CH-}$.
- Otro aspecto de la invención incluye aquellos compuestos en los que A es $^{*}\text{-O-CH}_2\text{-}$.
- 30 Otro aspecto de la invención incluye una forma libre de cada compuesto como se describe en los ejemplos o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (tal como el hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, hidrobromato, acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o malato del mismo).
- Otro aspecto de la invención incluye un compuesto seleccionado de
- 35 2-[(E)-2-[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina;
- 2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-N-piperidin-1-il-6-pirrolidin-1-ilpirimidina-4-carboxamida;
- 2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;
- N-ciclopropil-2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;
- 2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-N-piperidin-1-il-6-pirrolidin-1-ilpirimidina-4-carboxamida;
- 40 N-[(2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina;
- 2-[(E)-2-[4-(ciclohexiloxi)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina;
- O-(2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)oxima de acetona;
- (5R)-5-[(2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]metil]pirrolidin-2-ona;
- N,N,5,6-tetrametil-2-[(E)-2-[4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il]vinil]pirimidin-4-amina; y
- 45 6-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-2-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;
- o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable (tal como el hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato, hidrobromato, acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o malato de los mismos).
- Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] de la presente invención pueden ser una forma libre (base libre o ácido libre) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, sulfato, nitrato, fosfato o hidrobromato, y sales de ácidos orgánicos, tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o maleato, y similares. Además, cuando los compuestos de la presente invención contienen sustituyente(s) tales como grupo carboxilo, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales con bases tales como sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio o sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio.
- Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos, abarcan cualquier sal intramolecular, aducto,

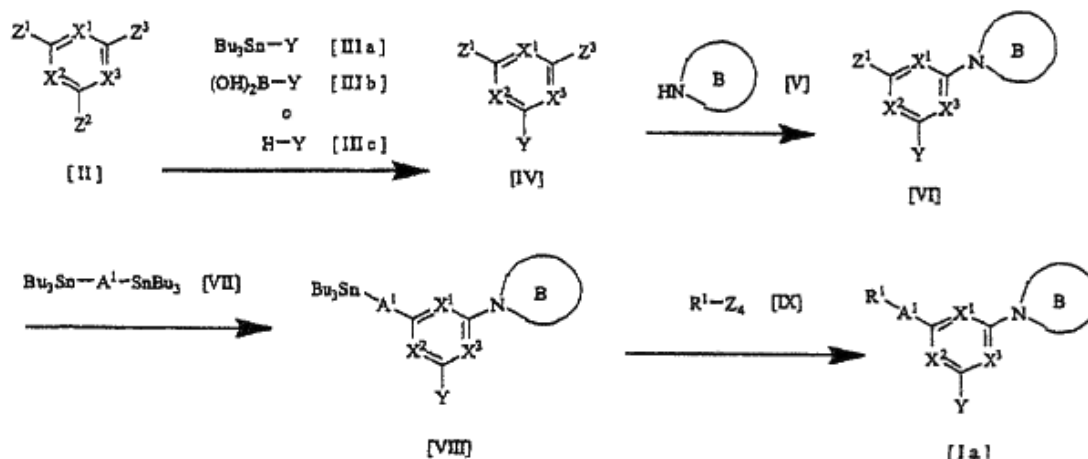
solvato o hidrato de los mismos.

Los compuestos de fórmula [I] se pueden preparar por una serie de procedimientos tales como, pero sin limitar, los siguientes:

Esquema A, Esquema A', Esquema A'', Esquema B, Esquema C o Esquema D.

- 5 Los compuestos de fórmula [I⁰] también se pueden preparar de la misma forma expuesta para preparar el compuesto de fórmula [I] pero usando los materiales de partida y reaccionantes, disolventes etc. correspondientes adecuados.

[Esquema A]



- 10 Los compuestos de fórmula [I] en la que A es *-CH=CH- o *-C(Alq)=CH-, representados por la fórmula [Ia]:
 en la que A¹ es *-CH=CH- o *-C(Alq)=CH-
 (* es un enlace con R¹), y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes,
 se pueden preparar de las siguientes formas.

Primero, un compuesto de fórmula [II]:

- 15 en la que Z¹, Z² y Z³ son independientemente un resto reactivo, y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc]:

[IV]: en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, para proporcionar un compuesto de fórmula

- 20 en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [IV] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [V]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes;

o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [VI]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

- 25 Un compuesto de fórmula [VI] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [VII]:

[VIII]: en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, para proporcionar un compuesto de fórmula

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [VIII] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IX]:

- 30 en la que Z⁴ es un resto reactivo, y los símbolos tienen el mismo significado definido antes,

para proporcionar un compuesto de fórmula [Ia] que se convierte opcionalmente en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los restos reactivos Z¹, Z², Z³ y Z⁴ usados de forma adecuada en la reacción incluyen los usados

convencionalmente tales como halógeno, grupo (alquil inferior)sulfonilo y grupo arilsulfonilo. Preferiblemente, el grupo es halógeno.

5 Las sales preferidas del compuesto de fórmula [V] son, por ejemplo, una sal formada con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, o una sal formada con una base inorgánica, tal como base de metal alcalino y base de metal alcalinotérreo.

Las reacciones en el esquema A se pueden llevar a cabo como se describe a continuación.

La reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador.

10 Dicho catalizador puede incluir un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, y similares.

Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 200°C, en particular de temperatura ambiente a 110°C.

15 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno o una combinación de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIb] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador, y en presencia o ausencia de una base.

20 Dicho catalizador puede incluir un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y similares.

Dicha base puede incluir una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina y dimetilalanilina, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio.

Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 200°C, en particular de temperatura ambiente a 110°C.

25 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen los mismos disolventes que los usados en la reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa].

La reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIc] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base o un catalizador.

30 Dicha base puede ser una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, un amido de metal alcalino tal como amido sódico y amido de litio, un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, un metal alcalino tal como sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico, un alquil-metal alcalino tal como n-butir-litio, o similares. O puede ser una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina dimetilaminopiridina, o similares.

35 Dicho catalizador puede ser un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, o similares; o yoduro de cobre.

Además, para facilitar la reacción se pueden añadir compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, o similares.

Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 200°C, en particular de temperatura ambiente a 110°C.

40 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno, N-metilpirrolidona o una combinación de los mismos.

45 La reacción de un compuesto de fórmula [IV] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base. Dicha base puede ser una base orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilalanilina, o similares. O puede ser una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, un amido de metal alcalino tal como amido sódico y amido de litio, un metal alcalino tal como sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico o similares.

50 La presente reacción se desarrolla adecuadamente de -78°C a 200°C, en particular de 0°C a 100°C.

El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen los mismos disolventes usados en la reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa].

La reacción de un compuesto de fórmula [VI] con un compuesto de fórmula [VII] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador.

55 Dicho catalizador puede incluir un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de

paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y similares.

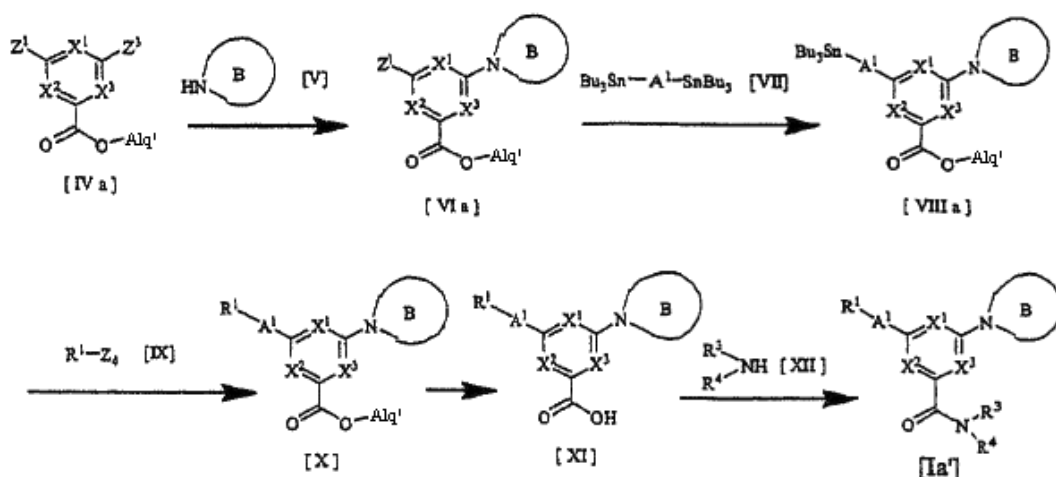
Además, para facilitar la reacción se pueden añadir compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina, o yoduro de cobre, o similares.

La presente reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 200°C, en particular de 50°C a 110°C.

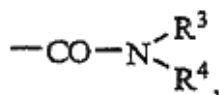
5 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen los mismos disolventes usados en la reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa].

La reacción de un compuesto de fórmula [VIII] con un compuesto de fórmula [IX] se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [VI] con un compuesto de fórmula [VII].

[Esquema A']



Los compuestos de fórmula [Ia] en la que Y es un aminocarbonilo opcionalmente sustituido, de fórmula:



es decir, compuestos representados por la fórmula [Ia'];

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se pueden preparar como sigue.

15 En lugar de un compuesto de fórmula [IV] en el esquema A anterior, un compuesto de fórmula [IVa]:

en la que Alq¹ es un grupo alquilo inferior y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [VIa].

20 Un compuesto de fórmula [VIa] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [VII] para proporcionar un compuesto de fórmula [VIIIa].

Un compuesto de fórmula [VIIIa] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IX] para proporcionar un compuesto de fórmula [X]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

25 Las reacciones en cada una de las etapas anteriores, se pueden llevar a cabo de la misma forma que las reacciones en cada una de las etapas del esquema A.

Después, un compuesto de fórmula [X]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se hidroliza para proporcionar un compuesto de fórmula [XI]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

30 Un compuesto de fórmula [XI] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [XII]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, o una sal del mismo, para proporcionar un

compuesto de fórmula [Ia'] que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de fórmula [X] se puede hidrolizar en presencia de una base en un disolvente. Dicha base puede incluir un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de litio, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, y similares.

5 Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 80°C, en particular de 5 a 60°C.

El disolvente puede incluir agua, así como mezclas de agua con metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares.

La reacción de un compuesto de fórmula [XI] con un compuesto de fórmula [XII] se puede llevar a cabo en presencia de un agente de condensación en un disolvente adecuado.

10 Dicho agente de condensación puede incluir hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio; DCC (diciclohexilcarbodiimida); EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); cloroformatos tales como cloroformato de etilo y cloroformato de isobutilo; carbonildiidimidazol; y similares.

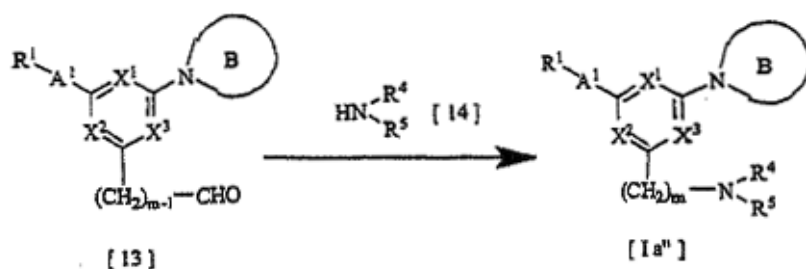
15 Además, para facilitar la reacción se pueden añadir bases tales como carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina, y aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxisuccinimida, al agente de condensación anterior.

Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 120°C, en particular de temperatura ambiente a 80°C.

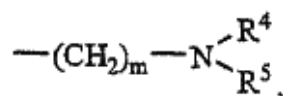
El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen acetonitrilo, acetona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, o una combinación de los mismos.

20 Las sales preferidas del compuesto de fórmula [XII] son, por ejemplo, una sal formada con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, o una sal formada con base inorgánica tal como base de metal alcalino y base de metal alcalinotérreo.

[Esquema A"]



25 Los compuestos de fórmula [Ia] en la que Y es un (alquilo inferior)-amino opcionalmente sustituido, representado por la fórmula:



es decir, compuestos representados por la fórmula [IA"]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se pueden preparar como sigue.

30 Un compuesto de fórmula [13]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [14]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [Ia''] que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 La reacción de un compuesto de fórmula [13] con un compuesto de fórmula [14] o una sal del mismo, se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un agente de reducción.

Dicho agente de reducción puede incluir triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, y similares.

La reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 60°C, en particular de 20 a 40°C.

40 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen

diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, xileno, o una combinación de los mismos.

[Esquema B]



- 5 Los compuestos de fórmula [I] en la que A es $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, representados por la fórmula [Ib]:
 en la que A es $^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (* es un enlace con R^1), y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes,
 se pueden preparar como sigue:

- 10 Un compuesto de fórmula de fórmula [Ia] en la que A^1 es -CH=CH- se puede reducir (hidrogenar) para proporcionar un compuesto de fórmula [Ib] que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

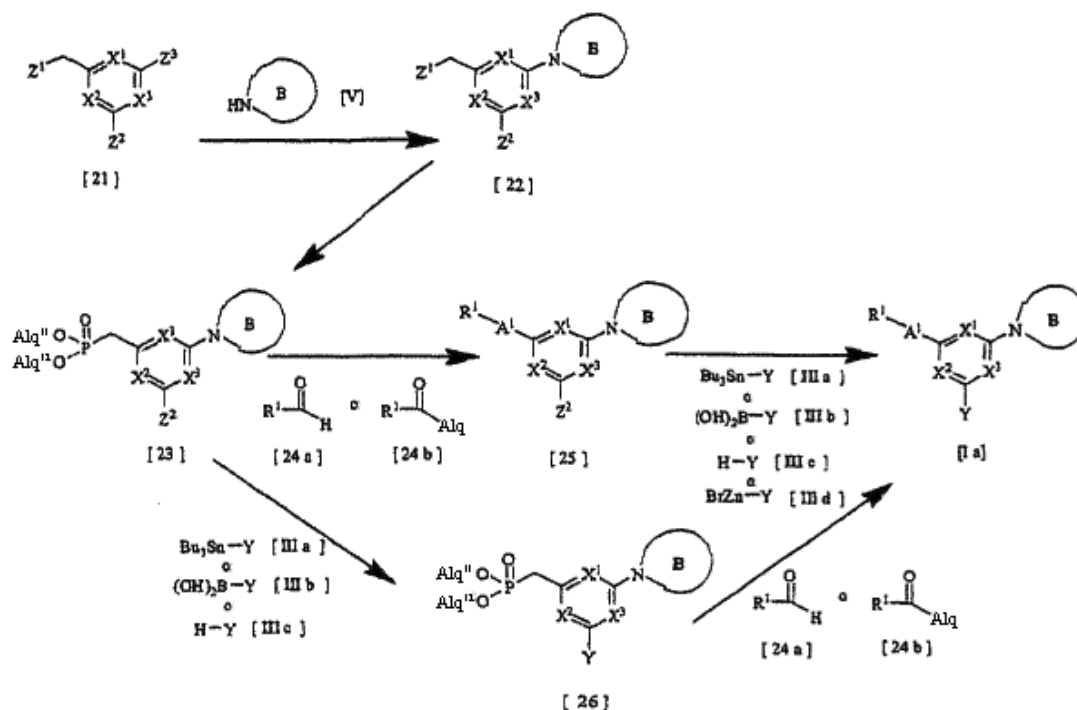
La reacción de reducción (hidrogenación) en el esquema B se puede llevar a cabo por un procedimiento de reducción catalítica, en un disolvente adecuado en presencia de un catalizador.

Dicho catalizador puede incluir óxido de platino, níquel Raney, paladio sobre carbón y similares.

- 15 Esta reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 100°C , en particular de temperatura ambiente a 50°C .

El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen los mismos disolventes que los usados en la reacción de un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa].

[Esquema C]



- 20 Los compuestos de fórmula [Ia] también se puede preparar como sigue.

Un compuesto de fórmula [21]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de

fórmula [V]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [22]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

5 Un compuesto de fórmula [22] se hace reaccionar con ésteres de fosfito tales como fosfito de dietilo, fosfito de dimetilo, y similares, para proporcionar un compuesto de fórmula [23]:

en la que Alq^{11} y Alq^{12} son cada uno independientemente grupo alquilo, y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [23] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [24a] o [24b]:

10 en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, para proporcionar un compuesto de fórmula [25]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [25] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb], [IIIc] o [IIId]:

15 en las que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, para proporcionar un compuesto de fórmula [Ia] que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Alternativamente, un compuesto de fórmula [23] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc] para proporcionar un compuesto de fórmula [26]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

20 Después, un compuesto de fórmula [26] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [24a] o [24b] para proporcionar un compuesto de fórmula [Ia], que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Las reacciones del esquema C se pueden llevar a cabo como se describe a continuación.

25 La reacción de un compuesto de fórmula [21] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [IV] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo.

La reacción de un compuesto de fórmula [22] con ésteres de fosfito se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

30 Dicha base puede incluir una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, un amiduro de metal alcalino tal como amiduro sódico y amiduro de litio, un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, un metal alcalino tal como sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico, y similares, o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, piperidina, dimetilalanilina, dimetilaminopiridina y similares.

35 La presente reacción se desarrolla adecuadamente de -20°C a 50°C , en particular de 0°C a temperatura ambiente.

40 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno o una combinación de los mismos.

La reacción de un compuesto de fórmula [23] con un compuesto de fórmula [24a] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

Dicha base puede incluir las mismas bases que las usadas en la reacción de un compuesto de fórmula [22] con ésteres de fosfito.

45 La presente reacción se desarrolla adecuadamente de -20°C a 50°C , en particular de 0°C a temperatura ambiente.

El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen los mismos disolventes que los usados en la reacción de un compuesto de fórmula [22] con ésteres de fosfito.

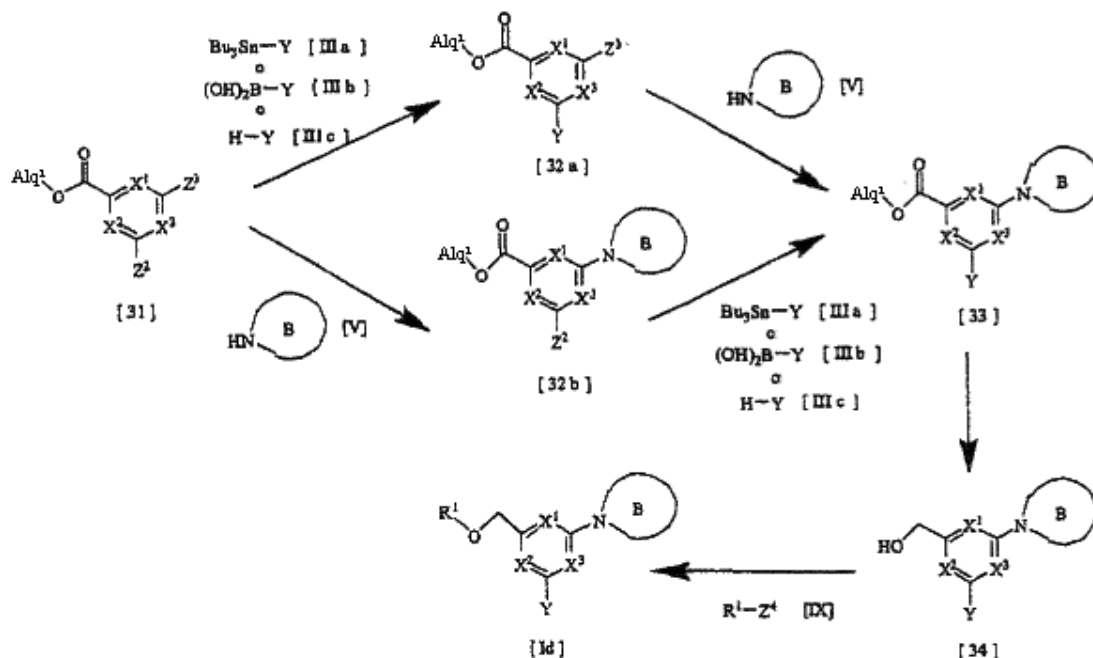
50 La reacción de un compuesto de fórmula [25] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb], [IIIc] o [IIId] se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc].

La reacción de un compuesto de fórmula [23] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb], [IIIc] o [IIId], se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [II] con

un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc].

La reacción de un compuesto de fórmula [26] con un compuesto de fórmula [24a] o [24b], se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [23] con un compuesto de fórmula [24a] o [24b].

5 [Esquema D]



Los compuestos de fórmula [I] en la que A es *-O-CH₂-, representados por la fórmula [Id]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes, se pueden preparar como sigue.

Un compuesto representado por la fórmula [31]:

10 en la que Alq² es un grupo alquilo inferior, y los otros símbolos tienen el mismo significado definido antes, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc], para proporcionar un compuesto de fórmula [32a]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [32a] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [33].

15 Alternativamente, un compuesto de fórmula [31] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, para proporcionar un compuesto de fórmula [32b]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [32b] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc] para proporcionar un compuesto de fórmula [33].

20 Después, un compuesto de fórmula [33] se reduce para proporcionar un compuesto de fórmula [34]:

en la que los símbolos tienen el mismo significado definido antes.

Un compuesto de fórmula [34] se hace reaccionar con un compuesto de fórmula [IX] para proporcionar un compuesto de fórmula [Id], que opcionalmente se convierte en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Las reacciones del esquema D se pueden llevar a cabo como se describe a continuación.

25 La reacción de un compuesto de fórmula [31] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc] se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc].

30 La reacción de un compuesto de fórmula [32a] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [IV] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo.

La reacción de un compuesto de fórmula [31] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo, también se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [IV] con un compuesto de fórmula [V] o una sal del mismo.

- 5 La reacción de un compuesto de fórmula [32b] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc] se puede llevar a cabo de la misma forma descrita antes en el esquema A para hacer reaccionar un compuesto de fórmula [II] con un compuesto de fórmula [IIIa], [IIIb] o [IIIc].

Un compuesto de fórmula [33] se puede reducir usando un agente de reducción tal como borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o similares, en un disolvente adecuado.

Esta reacción se desarrolla adecuadamente de -20°C a 60°C, en particular de 0°C a temperatura ambiente.

- 10 El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y similares.

La reacción de un compuesto de fórmula [34] con un compuesto de fórmula [IX] se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base o un catalizador.

- 15 Dicha base puede incluir una base inorgánica tal como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro sódico, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato sódico y carbonato potásico, un amiduro de metal alcalino tal como amiduro sódico y amiduro de litio, un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, un metal alcalino tal como sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico e hidróxido potásico, un alquil-metal alcalino tal como n-butil-litio, y similares. O se puede usar una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina y similares.

- 20 Dicho catalizador puede incluir un catalizador de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-t-butilfosfina)paladio, y similares; o yoduro de cobre.

Además, para facilitar la reacción, se pueden añadir compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, o similares.

- 25 La presente reacción se desarrolla adecuadamente de 0°C a 200°C, en particular de temperatura ambiente a 110°C.

El disolvente puede ser cualquiera que no tenga un impacto negativo en la reacción. Los ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno, N-metilpirrolidona o una combinación de los mismos.

- 30 Los compuestos materias primas en los esquemas de preparación anteriores (Esquema A, Esquema A', Esquema A'', Esquema B, Esquema C y Esquema D) se pueden preparar por los procedimientos conocidos en la materia y/o citados en los ejemplos de referencia citados a continuación.

- 35 También, los compuestos de fórmula [I] o [I⁰] preparados por los esquemas de preparación anteriores (Esquema A, Esquema A', Esquema A'', Esquema B, Esquema C y Esquema D) se pueden someter a conversión estructural en los otros compuestos de fórmula [I] o [I⁰], por los procedimientos citados en los ejemplos descritos en lo sucesivo y/o conocidos en la materia, o una combinación de los mismos.

- 40 Los compuestos de la presente invención o los compuestos materias primas de los mismos se pueden aislar y purificar como la forma libre (base libre o ácido libre) o como la sal de los mismos. La sal se puede preparar por tratamientos de formación de la sal usados habitualmente. Por ejemplo, el tratamiento de formación de la sal se puede llevar a cabo añadiendo un ácido o una base o la disolución del mismo a la disolución o suspensión del compuesto de la presente invención. El ácido preferido es una sal farmacéuticamente aceptable, que incluye ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido maleico. La base preferida es una sal farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; y sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio. Un disolvente de la disolución o suspensión del compuesto de la presente invención puede ser cualquier disolvente que no tenga un impacto negativo en el tratamiento de formación de la sal. Los ejemplos incluyen agua; alcohol tal como metanol, etanol y propanol; éster tal como acetato de etilo; éter tal como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano; diclorometano; y cloroformo, o una combinación de los mismos.

El aislamiento y purificación se pueden llevar a cabo por procedimientos químicos habituales tales como extracción, concentración, cristalización, filtración, recristalización y diferentes cromatografías.

- 55 Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención, tienen una excelente actividad inhibidora de la PDE10, es decir, actividad inhibidora de la actividad enzimática de la fosfodiesterasa 10 (PDE10, más específicamente PDE10A), en mamíferos. Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención, también son altamente selectivos para la PDE10.

- 60 También, los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, en la presente invención presentan diferentes eficacias farmacológicas por su actividad inhibidora de la PDE10. Por consiguiente, una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los

mismos farmacéuticamente aceptable como principio activo, se puede usar para inhibir la actividad de la PDE10. Además, dicha composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones que se espera que mejoren por la inhibición de la actividad de la PDE10.

5 Como enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de la PDE10, se pueden mencionar, por ejemplo:

Trastorno psicótico tal como esquizofrenia:

por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno de personalidad de tipo paranoide, trastorno de personalidad de tipo esquizoide, etc.

Trastorno de ansiedad:

10 por ejemplo, trastorno de pánico, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, etc.;

Toxicomanía:

por ejemplo, adicción al alcohol, amfetamina, cocaína, u opiáceos, etc.;

Trastornos que comprenden la cognición deficiente como síntoma:

15 por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia multi-infarto, etc.), delirio, trastorno amnésico, trastorno de estrés postraumático, retraso mental, un trastorno de aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), disminución cognitiva relacionada con la edad, etc.; y

Trastorno afectivo:

20 por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno bipolar (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II), trastorno ciclotímico, etc.; o

Episodio afectivo:

por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio afectivo maníaco o mixto, episodio afectivo hipomaníaco, etc.

De estas enfermedades y afecciones, se puede desear centrarse en el tratamiento de las siguientes enfermedades, usando los compuestos de la invención:

25 Esquizofrenia;

Trastorno de ansiedad;

por ejemplo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada;

Toxicomanía;

30 Trastornos que comprenden la cognición deficiente como síntoma:

por ejemplo, demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer, etc.), trastorno de aprendizaje, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y disminución cognitiva relacionada con la edad, etc.; y

Trastorno afectivo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor y trastorno bipolar.

35 De estas enfermedades y afecciones, se puede desear centrarse en el tratamiento de las siguientes enfermedades, usando los compuestos de la invención:

Esquizofrenia;

Trastorno de ansiedad;

40 por ejemplo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada; y

Trastorno afectivo:

por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor y trastorno bipolar.

Se puede desear centrarse más en particular en el tratamiento de la esquizofrenia usando los compuestos de la presente invención.

45 Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por la inhibición de la actividad de la PDE10, incluyendo, por ejemplo;

trastorno del movimiento o trastorno neurodegenerativo

incluyendo discinesia asociada con la terapia con agonista de la dopamina;

enfermedad de Huntington,

enfermedad de Parkinson, y

5 síndrome de piernas inquietas.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por inhibición de la actividad de la PDE10, incluyendo, por ejemplo, el cáncer.

Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar una enfermedad o afección que se espera que mejore por inhibición de la actividad de la PDE10, incluyendo, por ejemplo,

10 diabetes de tipo 1 o tipo 2 (o diabetes no dependiente de insulina (NIDDM));

intolerancia a la glucosa (IGT);

glucosa en ayunas alterada (IGF);

síndrome metabólico; y

15 trastornos relacionados con el metabolismo, incluyendo exceso de peso corporal o exceso de grasa corporal en un paciente obeso.

También está dentro del alcance de esta invención un compuesto de fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionados del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo.

20 Además, también está dentro del alcance de esta invención el uso de un compuesto de fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para fabricar un medicamento.

La acción inhibidora en la PDE10 y los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención se pueden confirmar por procedimientos conocidos y procedimientos equivalentes a los mismos.

25 Por ejemplo, las mediciones de las actividades inhibitoras de la PDE10 se pueden llevar a cabo por el procedimiento descrito a continuación en el ejemplo experimental 1 o por procedimientos descritos en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Fujishige y col., *Eur. J. Biochem.*, vol. 266, pág. 1118-1127, 1999, y Mukai y col., *Br. J. Pharmacol.*, vol. 111, pág. 389-390, 1994.

30 Además, la selectividad de los compuestos descritos en el presente documento para la PDE10 se puede evaluar usando los procedimientos descritos en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Kotera y col., *Biochem. Pharmacol.*, vol. 60, pág. 1333-1341, 2000; Sasaki y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 271, pág. 575-583, 2000; Yuasa y col., *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, pág. 31469-31479, 2000; Gamanuma y col., *Cellular Signaling*, vol. 15, pág. 565-574, 2003.

Los efectos farmacológicos en los síntomas de la esquizofrenia se pueden detectar mediante los siguientes sistemas de ensayo in vivo usando ratones o ratas.

35 - Actividad locomotora inducida por MK-801:

[O'Neil y Shaw, *Psychopharmacology*, 1999, 145:237-250].

- Actividad locomotora inducida por apomorfina:

[Geyer y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1987, 28:393-399; Ellenbroek, *Pharmacol. Ther.*, 1993, 57:1-78].

- Respuesta de evitación condicionada:

40 [Moor y col., *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 1992, 262:545-551].

Los efectos farmacológicos para mejorar la cognición deficiente en la esquizofrenia, etc., se pueden detectar mediante los siguientes sistemas de ensayo in vivo usando ratones o ratas.

- Déficit de inhibición prepulso (PPI) de aislamiento de crías inducido por MK-801:

45 [Mansbach y Geyer, *Neuropsychopharmacology*, 1989, 2:299-308; Bakshi y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 271:787-794; Bubenikova y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2005, 80:591-596].

- Déficit de inhibición prepulso (PPI) inducido por aislamiento de crías:

[Cilia y col., *Psychopharmacology*, 2001, 156:327-337],

- Déficit en la tarea de reconocimiento de objeto nuevo (NOR) inducido por MK-801:

[Karasawa y col., *Behav. Brain. Res.*, 2008,186:78-83].

5 Los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, se pueden formular en una preparación farmacéutica convencional tal como un comprimido, gránulo, cápsula, polvo, disolución, suspensión, emulsión, producto de inhalación, productos inyectables y gotas, etc., mezclando el o los compuestos con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, adecuado para cada vía de administración.

10 Los ejemplos de dichos vehículos incluyen cualquier material convencional farmacéuticamente aceptable, tales como aglutinantes (goma arábiga, gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona, etc.), excipientes (lactosa, sacarosa, almidón de maíz, sorbitol, etc.), lubricantes (estearato magnésico, talco, polietilenglicol, etc.), disgregantes (almidón de patata, etc.) y similares.

10 En el caso de productos inyectables y gotas, los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con agua destilada para inyección, disolución salina fisiológica, disolución acuosa de glucosa y similares.

15 La vía de administración de los compuestos de fórmula [I⁰] o [I] o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, no está limitada a una vía particular. Se pueden administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, transnasal, transmucosa o entérica).

15 Además, en el caso de tratar una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), el fármaco se puede introducir directa o indirectamente en el cerebro, evitando la barrera hematoencefálica (BBB). Los ejemplos de estos procedimientos incluyen la administración intracerebroventricular (i.c.v.), y un procedimiento de administración que acompaña la inyección intravenosa de disolución hipertónica que permite la apertura temporal de la BBB (apertura osmótica).

20 Cuando un compuesto de fórmula [I⁰] o [I] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se usa para uso médico, la dosificación del compuesto se puede determinar de acuerdo con la potencia o propiedad de ese compuesto, para establecer un intervalo de dosificación, que sea suficientemente eficaz para lograr la eficacia farmacológica deseada. La dosificación puede variar dependiendo de la vía de administración, edad, peso corporal y afección del paciente. Un intervalo de dosificación habitual será, por ejemplo, un intervalo de 0,001 a 300 mg/kg por día.

25 El compuesto de la presente invención para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo, se aplica a un ser humano. Sin embargo, también se puede aplicar a mamíferos distintos de un ser humano.

30 En lo sucesivo, la presente invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan para ilustrar la invención, pero no debe considerarse que la limitan. Se hace referencia a las reivindicaciones para determinar lo que se reserva a los autores de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo experimental 1: Medición de la actividad inhibidora de la PDE10

35 (1) La enzima PDE10 (PDE10A) se aisló y preparó a partir de cuerpo estriado bovino, de acuerdo con procedimientos descritos en las referencias de Fujishige y col., *Eur. J. Biochem.*, vol. 266, pág. 1118-1127, 1999. La disolución de enzima obtenida se usó para un ensayo de PDE.

El ensayo de PDE se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Kotera y col. (Kotera y col., *Biochem. Pharmacol.*, vol. 60, pág. 1333-1341, 2000), por el procedimiento del nucleótido radiomarcado.

40 Específicamente, las mediciones de las actividades inhibidoras se llevaron a cabo en uno de los siguientes procedimientos.

Procedimiento A. La reacción enzimática se llevó a cabo en 500 μ l de tampón de ensayo [Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 5 mM, 2-mercaptoetanol 4 mM, albúmina de suero bovino 0,33 mg/ml] que contenía como sustrato [³H]-cAMP aproximadamente 4,8 nM + cAMP sin marcar 0,25 μ M (disponible en Amersham Biosciences) o [³H]-cAMP aproximadamente 9,6 nM.

45 La reacción se llevó a cabo durante 30 min mientras se mantenía la temperatura a 37°C. Se detuvo por ebullición de la mezcla de reacción durante 1,5 min, y después se le añadieron 100 μ l de veneno de serpiente (veneno de serpiente *Crotalus atrox* 1 mg/ml) y la temperatura se mantuvo a 37°C durante 30 min. Después, se añadieron 500 μ l de metanol, y la mezcla de reacción se aplicó a una columna Dowex (1x8 200-400). Posteriormente, se añadió cóctel de centelleo a cada parte alícuota del eluyente y se midió la radiactividad en un contador de centelleo. Por lo tanto, se midió la actividad de la PDE tomando como sustrato el cAMP (una actividad para hidrolizar el cAMP).

50 En las mediciones de las actividades inhibidoras de los compuestos, se añadió un compuesto de ensayo a la mezcla de reacción mencionada antes, en diferentes concentraciones, y se midió la actividad de la PDE en presencia o ausencia del compuesto de ensayo. A partir de las mediciones, se determinó su actividad inhibidora de la PDE10 (PDE10A).

55 Procedimiento B. Los compuestos de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO). Se añadieron 2 μ l de la disolución del compuesto a una placa de 96 pocillos, y se añadió la mezcla de reacción (20 μ l de disolución de enzima PDE en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, 40 μ l del tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 2 mM, 2-mercaptoetanol al 0,07%, y albúmina de suero bovino 0,825 mg/ml), y 20 μ l de veneno de serpiente 1 mg/ml) a la placa de 96 pocillos. La reacción enzimática se inició por adición y mezcla con disolución de sustrato de 20 μ l que contenía

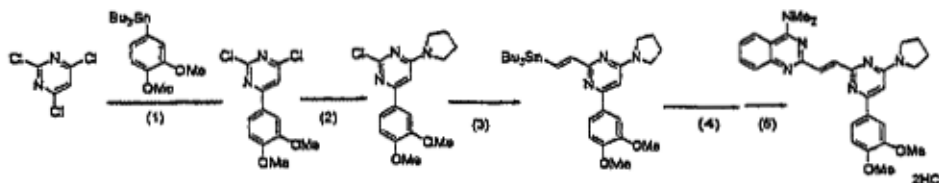
5 [5',8-3H]cAMP aproximadamente 35 nM en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0. La concentración final de cAMP en las mezclas de reacción era 7 nM. Las mezclas de reacción se incubaron a temperatura ambiente durante 90 min en condiciones de oscuridad. Después de incubación, la reacción se detuvo por adición de 100 µl de metanol y las disoluciones resultantes se aplicaron a una placa de filtro que contenía Dowex (1x8 200-400) y se centrifugó. Se recogieron 50 µl de eluato junto con el eluato de lavado con 100 µl adicionales de metanol en otra placa y se midió la reactividad con 250 µl de líquido de centelleo.

(2) Se ensayó la inhibición de la PDE por los compuestos en los siguientes ejemplos usando el Procedimiento A o Procedimiento B descritos antes.

10 Mostraron un valor de CI_{50} de 100 nM o menos. Los valores de CI_{50} de algunos compuestos preferidos se dan en la siguiente tabla.

Ejemplo nº	CI_{50} (nM)	Procedimiento
1.008	0,44	A
1.010	46	A
1.013	4,2	A
1.055	9,7	A
1.057	29	A
1.071	31	A
1.159	0,60	B
1.208	0,62	B
1.211	0,76	B
1.220	0,49	B
1.226	20	B
1.253	1,4	B
Ejemplo nº	CI_{50} (nM)	Procedimiento
1.260	2,5	B
1.268	0,7	B
2.035	0,89	B
2.039	0,84	B
2.048	0,21	B
2.053	0,64	B
3.017	35	A
3.029	38	A
3.034	24	A
4.001	0,86	B
5.006	3,3	B
5.012	2,3	B

Ejemplo 1.001



(1) Una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (50 g), tributil[(3,4-dimetoxi)fenil]estannano (60 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,9 g) en tolueno (500 ml) se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1 → 10:1) para dar la 2,4-dicloro-6-(3,4-dimetoxi)fenil-pirimidina (23,8 g) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 60%). También se obtuvo el isómero de posición, la 4,6-dicloro-2-(3,4-dimetoxi)fenil-pirimidina (3,72 g) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 9%).

APCI-MS m/z 285 (M+H)+.

(2) A una mezcla de 2,4-dicloro-6-(3,4-dimetoxi)fenil-pirimidina (3,00 g) y trietilamina (2,93 ml) en N,N-dimetilformamida (42 ml) se añadió pirrolidina (0,97 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua helada a la disolución de la reacción y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1) para dar la 2-cloro-4-(3,4-dimetoxi)fenil-6-(pirrolidin-1-il)pirimidina (3,10 g) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 92%).

APCI-MS m/z 320 (M+H)+.

(3) Una mezcla de (E)-1,2-bis(tributilestannil)etileno (11,71 g) preparado de acuerdo con el procedimiento citado en la bibliografía (Stille y col., Organic Synthesis, 1988, vol. 67, pág. 86-97), 2-cloro-4-(3,4-dimetoxi)fenil-6-(pirrolidin-1-il)pirimidina (3,09 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (343 mg), trifenilfosfina (507 mg) y bromuro de cobre (I) (277 mg) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 5:1) para dar la 4-(3,4-dimetoxi)fenil-6-(1-pirrolidinil)-2-((E)-2-(tributilestannil)etileno)pirimidina (2,48 g) en forma de un aceite ligeramente amarillo (rendimiento: 43%).

APCI-MS m/z 598 (M+H)+.

(4) Una mezcla de 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 como se describe en lo sucesivo) (62 mg), 4-(3,4-dimetoxi)fenil-6-(1-pirrolidinil)-2-((E)-2-(tributilestannil)etileno)pirimidina (150 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg), trifenilfosfina (13 mg) y bromuro de cobre (I) (7 mg) en tolueno (3 ml), se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 95:5) para dar la 2-((E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (62 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 51%).

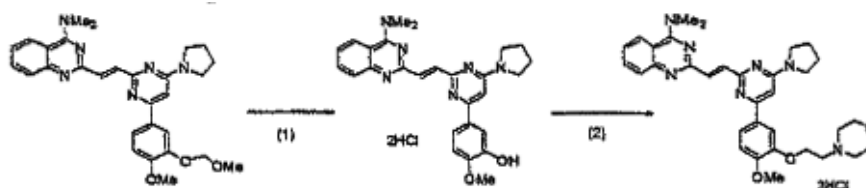
APCI-MS m/z 483 (M+H)+.

(5) Se disolvió 2-((E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (70 mg) en metanol (1 ml), y se le añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (0,3 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico y el polvo precipitado se recogió por filtración para dar el 2-((E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina·dihidrocloruro (ejemplo 1.001 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (55 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 72%).

Ejemplos 1.002 a 1.072

Los compuestos de los ejemplos 1.002 a 1.072 listados en la tabla 1 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 1.001 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplos 1.073 a 1.074



(1) Una mezcla de 2-((E)-2-[4-[4-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (la forma libre del compuesto del ejemplo 1.060) (6,67 g) en ácido clorhídrico al 15% (6,5 ml)-metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se diluyó con éter dietílico, y el polvo precipitado se recogió por filtración para dar el 5-(2-((E)-2-[4-

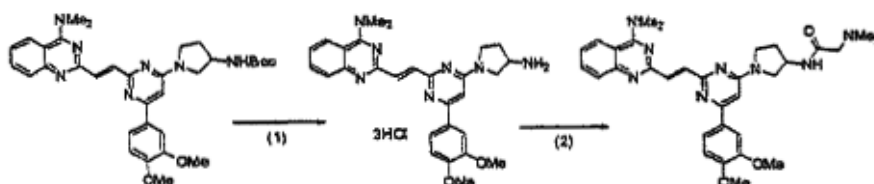
(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil}-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-2-metoxifenol• dihidrocloruro (ejemplo 1.073 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (5,18 g) en forma de un polvo ligeramente amarillo (rendimiento: 74%).

(2) A una mezcla de 5-(2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil})-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-2-metoxifenol•dihidrocloruro (2,0 g), 4-(2-cloroetil)morfolina•hidrocloruro (1,0 g), y carbonato de cesio (6,0 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10) para dar la 2-((E)-2-[4-[4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (forma libre) (1,67 g) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 78%). Este se sometió a la formación de la sal para dar el compuesto trihidrocloruro (Ejemplo 1.074 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo).

Ejemplos 1.075 a 1.102

Los compuestos de los ejemplos 1.075 a 1.102 listados en la tabla 1 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 1.073 o 1.074 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplos 1.103 a 1.104



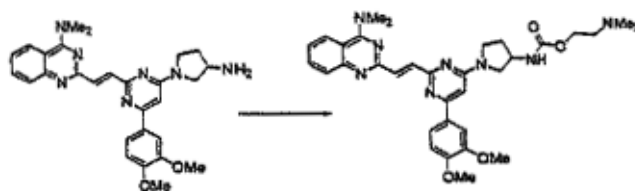
(1) El [1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil})pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (el compuesto del ejemplo anterior 1.005) (1,61 g) se trató de la misma forma descrita en el Ejemplo 1.073 (1) para dar el 2-((E)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina•trihidrocloruro (Ejemplo 1.103 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (1,59 g) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 99%).

(2) A una mezcla de 2-((E)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (150 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron secuencialmente N,N-dimetilglicina•hidrocloruro (55 mg), 1-hidroxibenzotriazol (50 mg), trietilamina (0,1 ml), seguido de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida•hidrocloruro (70 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 60:40) para dar la amida de la N¹-[1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil})pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]-N²,N²-dimetilglicina (ejemplo 1.104 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (99 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 56%).

Ejemplo 1.105

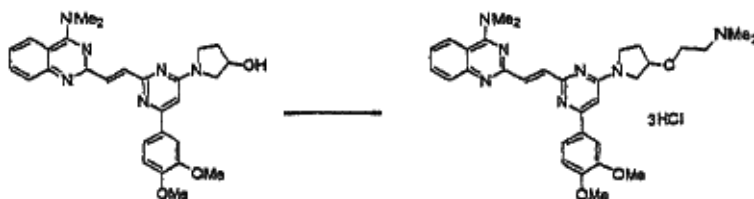
El compuesto del ejemplo 1.105 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo, se obtuvo de la misma forma descrita en el ejemplo 1.104 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 1.106



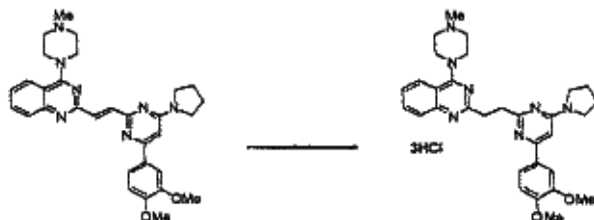
Una mezcla de 2-((E)-2-[4-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]vinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina•trihidrocloruro (el compuesto del ejemplo 1.103 (I)) (150 mg), cloruro de 2-(dimetilamino)etilo•hidrocloruro (70 mg) y carbonato potásico (92 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 70°C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10) para dar el [1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil})pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]carbamato de 2-(dimetilamino)etilo (ejemplo 1.106 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (51 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 28%).

Ejemplo 1.107



5 A una disolución de 1-(6-(3,4-dimetoxifenil)-2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol (el compuesto del ejemplo 1.007) (100 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (24 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió cloruro de 2-(dimetilamino)etilo•hidrocloruro (43 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió agua helada en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 80:20) para dar la 2-[(E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]pirrolidin-1-il}pirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (forma libre) (21 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 14%). Esta se sometió a la formación de la sal para dar el compuesto trihidrocloruro (ejemplo 1.107 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo).

Ejemplo 1.108

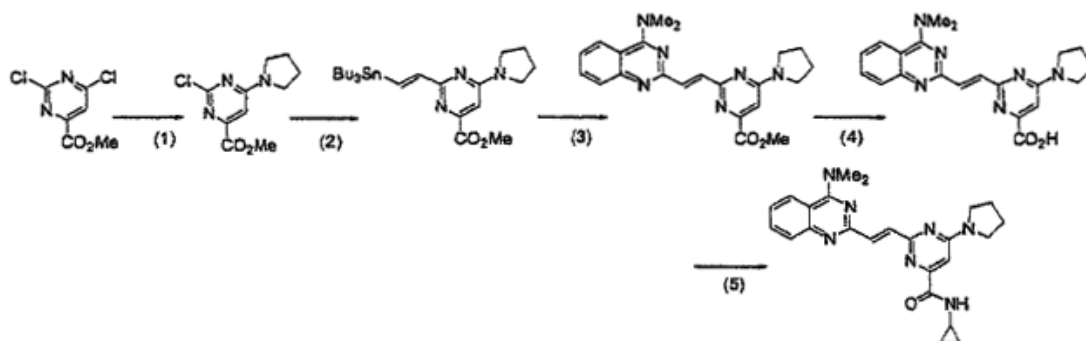


15 Una mezcla de 2-[(E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil]-4-(4-metilpiperazin-1-il)quinazolina (el compuesto del ejemplo 1.031) (100 mg) y óxido de platino (10 mg) en metanol (4 ml)-tetrahidrofurano (4 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10). Posteriormente, el tratamiento se llevó a cabo de la misma forma descrita en el ejemplo 1 para dar el 2-[(E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina•trihidrocloruro (ejemplo 1.108 listado en la tabla 1 descrita en lo sucesivo) (67 mg) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 56%).

Ejemplo 1.109

25 El compuesto del ejemplo 1.109 listado en la tabla 2 descrita en lo sucesivo, se obtuvo de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (2) a (5) usando la 4,6-dicloro-2-(3,4-dimetoxi)fenil-pirimidina obtenida en el ejemplo 1.001 (1).

Ejemplo 1.110



30 (1) El 2,6-dicloro-pirimidin-4-carboxilato de metilo (2 g) preparado de acuerdo con el procedimiento citado en J. Org. Chem., 1961, vol. 26, pág. 2755-2763, se trató de la misma forma descrita en el Ejemplo 1.001 (2) para dar el 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,95 g, rendimiento: 84%) y el 6-cloro-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (148 mg, rendimiento: 6%) en forma de un polvo amarillo pálido.

APCI-MS m/z 242 (M+H)+.

(2) El 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,94 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (3) para dar el 6-pirrolidin-1-il-2-[(E)-2-tributylestannil-vinil]-pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,99 g) en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento: 47%).

5 (3) El 6-pirrolidin-1-il-2-[(E)-2-tributylestannil-vinil]-pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,99 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (4) para dar el 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (815 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 53%).

APCI-MS m/z 405 (M+H)+.

10 (4) Una mezcla de 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (773 mg), disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2,87 ml), metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de la reacción se añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N (0,96 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter diisopropílico, y el precipitado se recogió por filtración para dar el ácido 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxílico (540 mg) en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 72%).

15 ESI-MS m/z 389 (M-H)-.

20 (5) Una mezcla de ácido 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxílico (90 mg), ciclopropilamina (25 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (53 mg), 1-hidroxibenzotriazol (37 mg) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de la reacción se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter diisopropílico y el precipitado se recogió por filtración para dar la ciclopropilamida del ácido 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxílico (Ejemplo 1.110 listado en la tabla 3 como se describe en lo sucesivo) (72 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 73%).

25 El compuesto anterior se aplica al tratamiento de formulación de la sal para obtener formas de sal, es decir, hidrocloreto, fosfato, hidrobromato, fumarato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o maleato.

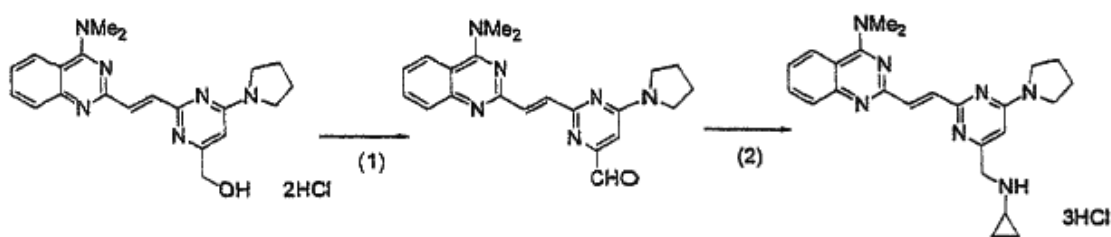
Ejemplos 1.111 a 1.146

Los compuestos de los ejemplos 1.111 a 1.146 listados en la tabla 3 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 1.110 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplos 1.147 a 1.262

30 Los compuestos de los ejemplos 1.147 a 1.262 listados en la tabla 3 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 1.110 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 1.263



35 (1) Una mezcla de {2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il}-metanol·dihidrocloreto (el compuesto del ejemplo de referencia 26) (260 mg), {1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona} (308 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de la reacción se añadió disolución acuosa de tiosulfato sódico, seguido de una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 40:1) para dar el 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbaldeído (257 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 99%).

APCI-MS m/z 375 (M+H)+.

45 (2) A una mezcla de 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carbaldeído (80 mg), ciclopropilamina (24 mg), y diclorometano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la disolución de la reacción se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 85:15). El producto se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se añadieron disolución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (0,5 ml) y éter dietílico (1 ml). El polvo precipitado se recogió por filtración para dar el {2-[(E)-2-(4-ciclopropilaminometil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-quinazolin-4-il}-dimetilamina·trihidrocloreto (ejemplo 1.263 listado en la tabla 3 descrita en lo sucesivo) (53 mg) en forma de un polvo amarillo, (rendimiento: 47%).

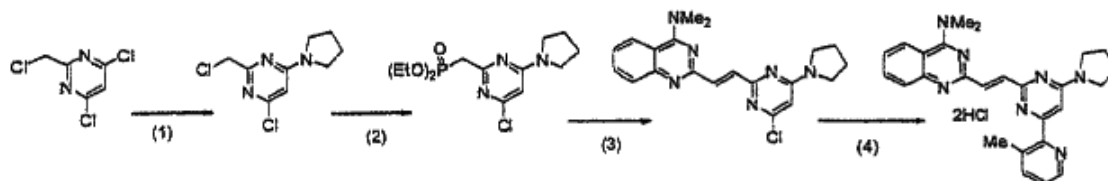
Ejemplos 1.264 a 1.265

Los compuestos de los ejemplos 1.264 a 1.265 listados en la tabla 3 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de una forma similar a la descrita en el ejemplo 1.263 anterior, usando las correspondientes materias primas.

Ejemplos 1.266 a 1.273

5 Los compuestos de los ejemplos 1.266 a 1.273 listados en la tabla 3 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 1.263 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 2.001



10 (1) La 4,6-dicloro-2-(clorometil)pirimidina (17,5 g) preparada de acuerdo con el procedimiento citado en *J. Chem. Soc. C*, 1968, vol. 17, pág. 2188-98 se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (2) para dar la 4-cloro-2-(clorometil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (19,6 g) en forma de un sólido marrón. (rendimiento: 95%)

APCI-MS m/z 232/234 (M+H)+.

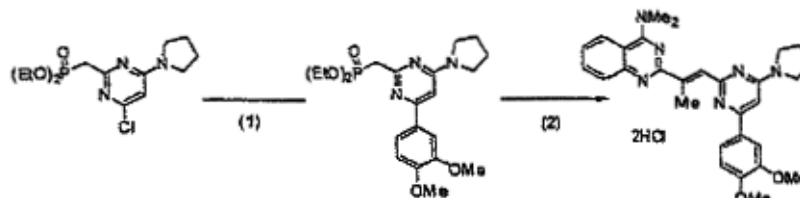
15 (2) A una disolución de fosfito de dietilo (15 ml) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (4,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió a la misma una disolución de 4-cloro-2-(clorometil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (19 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de la reacción se añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en hexano y el precipitado se recogió por filtración para dar el [(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)metil]fosfonato de dietilo (26,9 g) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 91%).

20 APCI-MS m/z 334 (M+H)+.

25 (3) A una disolución de [(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)metil]fosfonato de dietilo (100 mg) y 4-(dimetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (5)) (90 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió hidruro sódico al 60% (16 mg) en condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10) para dar la 2-[(E)-2-(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (92 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 81%).

30 (4) Una mezcla de 2-[(E)-2-(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (100 mg), bis(tributilfosfina)paladio (3 mg) y bromuro de 6-metil-2-piridil-zinc (0,8 ml, disolución en tetrahidrofurano 0,5 M) en N-metilpirrolidona (1,0 ml) se agitó a 100°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10) para dar la N,N-dimetil-2-[(E)-2-[4-(3-metilpiridina-2-il)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil]quinazolin-4-amina (forma libre) (96 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 95%). Esta se sometió a la formación de sal para dar el compuesto dihidrocloruro (Ejemplo 2.001 listado en la tabla 4 descrita en lo sucesivo).

Ejemplos 2.002 a 2.003



40 (1) Una mezcla de [(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)metil]fosfonato de dietilo (el compuesto obtenido en el ejemplo 2.001 (2)) (2,0 g), 3,4-dimetoxifenil-borato (2,2 g), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (420 mg) en 1,2-dimetoxietano (50 ml)-disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (12 ml) se agitó a 90°C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 90:10) para dar el [(4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)metil]fosfonato de dietilo (2,4 g) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 91%).

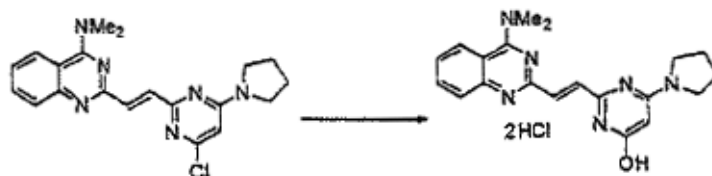
45 APCI-MS m/z 436 (M+H)+.

5 (2) El {[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]metil}fosfonato de dietilo (200 mg) y 1-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]etanona (el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 3 (2)) (50 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 2.001 (3) para dar la 2-[(E)-2-[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]-1-metilvinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (forma libre) (32 mg) y la 2,2'-(E)-eten-1,2-diilbis[4-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina] (forma libre) (15 mg) en forma de un polvo amarillo, respectivamente. Estos se sometieron a la formación de sal para dar los correspondientes compuestos dihidrocloruro (ejemplo 2.002 y ejemplo 2.003 listados en la tabla 4 descrita en lo sucesivo).

Ejemplos 2.004 a 2.005

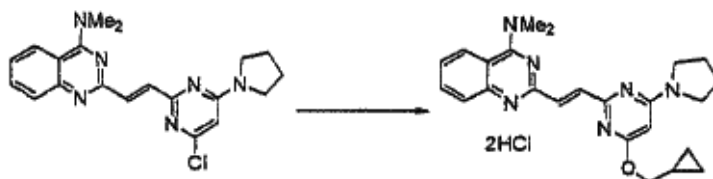
10 Los compuestos de los ejemplos 2.004 a 2.005 listados en la tabla 4 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 2.002 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 2.006



15 A una disolución de 2-[(E)-2-(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (el compuesto obtenido en el ejemplo 2.001 (3)) (50 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (15 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Posteriormente, se añadió N,N,N'-trimetiletilendiamina (40 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 90:10) para dar el 2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-ol (forma libre) (20 mg) en forma de un polvo amarillo, (rendimiento: 43%). Este se sometió a la formación de sal para dar el compuesto dihidrocloruro (ejemplo 2.006 listado en la tabla 4 descrita en lo sucesivo).

Ejemplo 2.007



25 A una disolución de 2-[(E)-2-(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (el compuesto obtenido en el ejemplo 2.001 (3)) (100 mg) y ciclopropilmetanol (58 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hidruro sódico al 60% (32 mg), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 95:5) para dar la 2-[(E)-2-[4-(ciclopropilmetoxi)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (forma libre) (73 mg) en forma de un polvo marrón (rendimiento: 77%). Este se sometió a la formación de la sal para dar el compuesto dihidrocloruro (ejemplo 2.007 listado en la tabla 4 descrita en lo sucesivo).

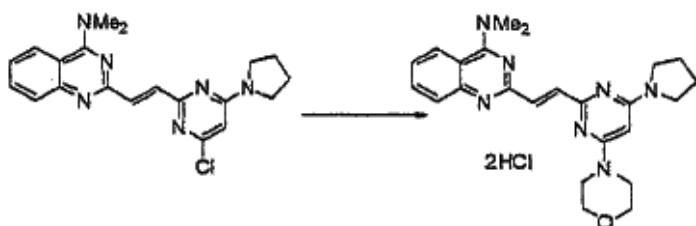
Ejemplos 2.008 a 2.031

Los compuestos de los ejemplos 2.008 a 2.031 listados en la tabla 4 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de una forma similar a la descrita en el ejemplo 2.007 anterior usando los correspondientes materiales de partida.

35 Ejemplos 2.032 a 2.060

Los compuestos de los ejemplos 2.032 a 2.060 listados en la tabla 4 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 2.007 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 2.061

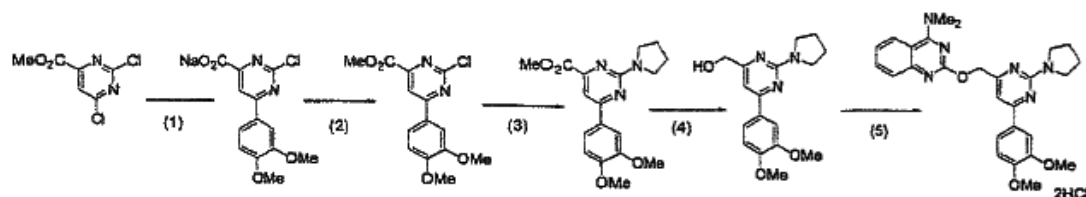


Una mezcla de 2-[(E)-2-(4-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (el compuesto obtenido en el ejemplo 2.001(3)) (90 mg) y morfolina (1,0 ml) en 1,4-dioxano (1 ml) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 10:90) para dar la N,N-dimetil-2-[(E)-2-(4-morfolin-4-il-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)vinil]quinazolin-4-amina (forma libre) (22 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 18%). Este se sometió a la formación de la sal para proporcionar el compuesto dihidrocloruro (ejemplo 2.061 listado en la tabla 4 descrita en lo sucesivo).

Ejemplos 2.062 a 2.063

Los compuestos de los ejemplos 2.062 a 2.063 listados en la tabla 4 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 2.061 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 3.001



(1) Una mezcla del éster metílico del ácido 2,6-dicloro-pirimidin-4-carboxílico (5,91 g), 3,4-dimetoxifenil-borato (5,46 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,00 g), disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (90 ml) y 1,2-dimetoxietano (130 ml) se calentó a reflujo durante 40 min. Después de enfriar la disolución de la reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el 2-cloro-6-(3,4-dimetoxifenil)-piridina-4-carboxilato sódico (12,33 g) en forma de un polvo incoloro.

(2) El compuesto obtenido antes se suspendió en N,N-dimetilformamida (75 ml), y se le añadió yodometano (7,98 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de la reacción se añadió agua helada y el precipitado se recogió por filtración. El polvo resultante se disolvió en cloroformo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter diisopropílico, y el precipitado se recogió por filtración para dar el 2-cloro-6-(3,4-dimetoxifenil)-piridina-4-carboxilato de metilo (5,86 g) en forma de un polvo marrón pálido, (rendimiento: 66%).

APCI-MS m/z 309 (M+H)+.

(3) El 2-cloro-6-(3,4-dimetoxifenil)-piridina-4-carboxilato de metilo (5,79 g) se trató de la misma forma descrita en el Ejemplo 1.001 (2) para dar el 6-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (6,30 g) en forma de un polvo amarillo pálido, (rendimiento: 98%).

APCI-MS m/z 344 (M+H)+.

(4) El 6-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (3,00 g) se trató con borohidruro sódico de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 25 para dar el [6-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-metanol (2,59 g) en forma de un polvo incoloro, (rendimiento: 94%).

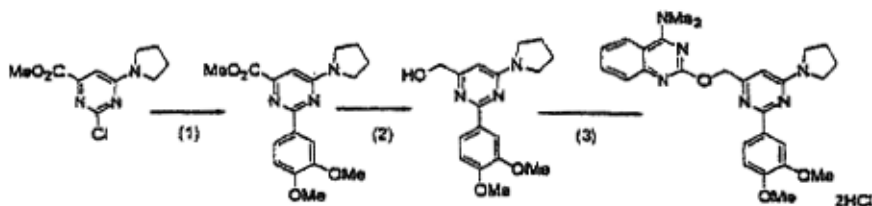
APCI-MS m/z 316 (M+H)+.

(5) Una mezcla de [6-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-metanol (200 mg), 4-dimetilamino-2-cloroquinazolina (198 mg), hidruro sódico al 60% (38 mg), N,N-dimetilformamida (2 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 60°C durante 2 h. A la disolución de la reacción se añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 9:1 → 1:1). El producto se disolvió en cloroformo (0,5 ml) y se le añadió disolución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (0,5 ml) y éter dietílico (1 ml). El precipitado se recogió por filtración para dar el {2-[6-(3,4-dimetoxifenil)-2-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-4-il}-dimetilamina•dihidrocloruro (ejemplo 3.001 listado en la tabla 5 descrita en lo sucesivo) (238 mg) en forma de un polvo amarillo pálido, (rendimiento: 69%).

Ejemplos 3.002 a 3.032

Los compuestos de los ejemplos 3.002 a 3.031 listados en la tabla 5 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 3.001 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo 3.032



5

APCI-MS m/z 344 (M+H)+.

(2) El 2-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (580 mg) se trató con borohidruro sódico de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 25 para dar el [2-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-metanol (526 mg) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 99%).

10

(3) El [2-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-metanol (100 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 3.001 (5) para dar el {2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-4-il}-dimetilamina•dihidrocloruro (ejemplo 3.033 listado en la tabla 6 descrita en lo sucesivo) (160 mg) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 90%).

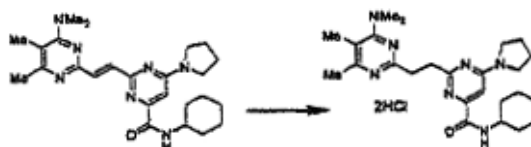
15

Los compuestos de los ejemplos 3.033 a 3.035 listados en la tabla 6 descrita en lo sucesivo se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 3.032 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplos 4.001 a 4.002

20

Ejemplo 5.001

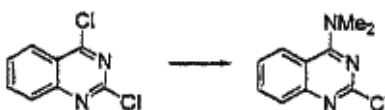


25

30

Los compuestos de los ejemplos 5.002 a 5.013 listados en la tabla 8 descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de forma similar a la descrita en el ejemplo 5.001 usando las correspondientes materias primas.

Ejemplo de referencia 1

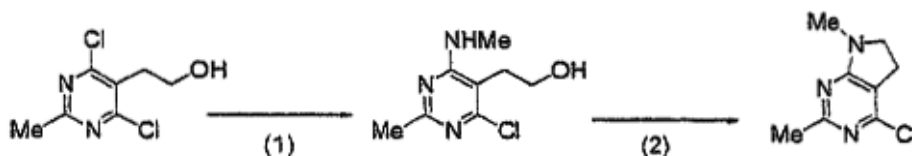


35

2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (ejemplo de referencia 1 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (9,32 g) en forma de un polvo marrón pálido.

APCI-MS m/z 208/210 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 2



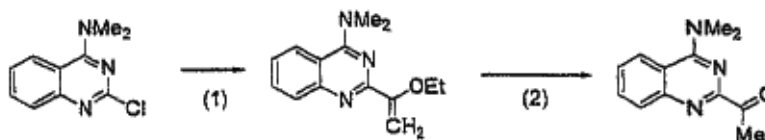
(1) Una mezcla de 2-(4,6-dicloro-2-metil-pirimidin-5-il)-etanol (2 g) preparado de acuerdo con el procedimiento citado en el documento WO 02/880951 A1, disolución acuosa de metilamina al 40% (5 ml), y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de la reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío para dar el 2-(4-cloro-2-metil-6-metilamino-pirimidin-5-il)-etanol (1,53 g) en forma de un compuesto resinoso (rendimiento: 79%).

APCI-MS m/z 202 (M+H)+.

(2) Una mezcla de 2-(4-cloro-2-metil-6-metilamino-pirimidin-5-il)-etanol (1,00 g), cloruro de tionilo (0,54 ml) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 1 h, y después se concentró a vacío. El residuo se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añadió carbonato potásico (2,06 g), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. A la disolución de la reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar la 4-cloro-2,7-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (ejemplo de referencia 2 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (686 mg) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 75%).

APCI-MS m/z 184 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 3

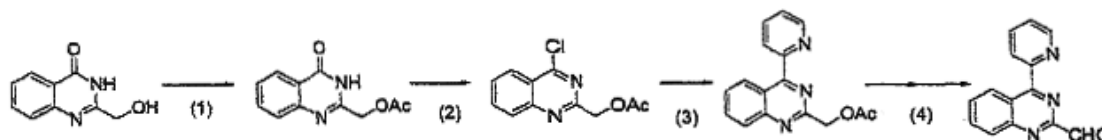


(1) La 2-cloro-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (el compuesto del ejemplo de referencia 1 anterior) (1,0 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (4) para dar la 2-(1-etoxivinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (1,0 g) en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 92%). APCI-MS m/z 244 (M+H)+.

(2) La 2-(1-etoxivinil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (1,0 g) se trató con ácido clorhídrico-dioxano de la misma forma descrita en el ejemplo 1.150 para dar la 1-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]etanona (ejemplo de referencia 3 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (624 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 60%).

APCI-MS m/z 216 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 4



(1) Una mezcla de 2-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona (100 mg) preparada de acuerdo con el procedimiento citado en *Tetrahedron*, 1990, vol. 46, pág. 1295-1310, anhídrido acético (0,1 ml) y piridina (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el polvo precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y después se secó para dar el acetato de (4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo (82 mg) en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 66%).

APCI-MS m/z 219 (M+NH₄)⁺.

(2) Una mezcla del acetato de (4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)metilo (76 mg), N,N-dimetilanilina (0,5 ml) y

oxicloruro de fósforo (3,2 g) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la disolución de la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar el acetato de (4-cloroquinazolin-2-il)metilo (69 mg) en forma de un polvo marrón (rendimiento: 84%).

5 APCI-MS m/z 237 (M+NH₄)⁺.

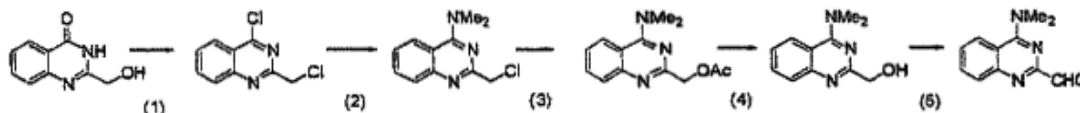
(3) El tratamiento se llevó a cabo de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (3) usando acetato de (4-cloroquinazolin-2-il)metilo (65 mg) y 2-tributylestannilpiridina para dar el acetato de (4-piridin-2-ilquinazolin-2-il)metilo (68 mg) en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento: 89%).

APCI-MS m/z 280 (M+H)⁺.

10 (4) El acetato de (4-piridin-2-ilquinazolin-2-il)metilo (61 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.110 (4), y además se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.263 (1) para dar el 4-piridin-2-ilquinazolin-2-carbaldehído (ejemplo de referencia 4 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (43 mg) en forma de un polvo incoloro (rendimiento: 80%).

APCI-MS m/z 236 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de referencia 5



(1) La 2-(hidroximetil)quinazolin-4(3H)-ona (2,72 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 4 (2) para dar la 4-cloro-2-(clorometil)quinazolina (3,24 g) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 99%).

20 APCI-MS m/z 213/215 (M+H)⁺.

(2) La 4-cloro-2-(clorometil)quinazolina (3,21 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 1 para dar la 2-(clorometil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (3,03 g) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 91%).

APCI-MS m/z 222/224 (M+H)⁺.

25 (3) Una mezcla de 2-(clorometil)-N,N-dimetilquinazolin-4-amina (1,0 g) y acetato potásico (0,6 g) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 55°C durante 4 h. A la disolución de la reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío para dar el acetato de [4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]metilo (1,1 g) en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento: 99%).

APCI-MS m/z 246 (M+H)⁺.

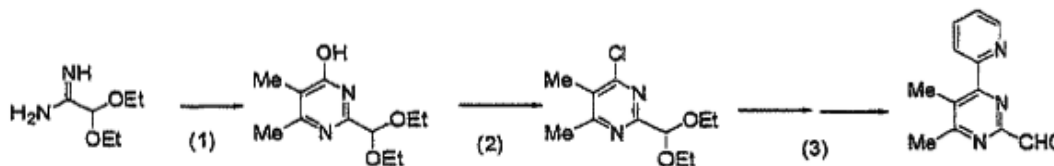
30 (4) El acetato de [4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]metilo (1,07 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.110 (4) para dar el [4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]metanol (0,85 g) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 95%).

APCI-MS m/z 204 (M+H)⁺.

35 (5) El [4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]metanol (250 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.263 (1) para dar el 4-(dimetilamino)quinazolin-2-carbaldehído (ejemplo de referencia 5 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (235 mg) en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 95%).

APCI-MS m/z 202 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 6



40 (1) A una suspensión de 2,2-dietoxiacetamidina·hidrocloruro (10 g) preparado de acuerdo con el procedimiento citado en el documento WO 01/21597, 2-metil-acetoacetato de etilo (23,7 g) en etanol se añadió disolución de metóxido sódico-metanol al 28% (55 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se separó por destilación y el residuo resultante se neutralizó con disolución acuosa de ácido cítrico, y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 9:1) para dar el 2-(dietoximetil)-5,6-dimetilpirimidin-4-ol (8,78 g) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 71%).

APCI-MS m/z 227 (M+H)+.

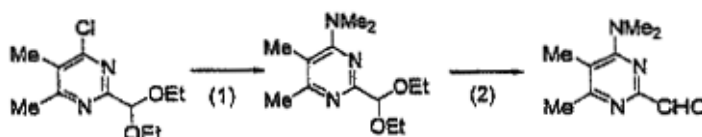
(2) A una mezcla de 2-(dietoximetil)-5,6-dimetil-pirimidin-4-ol (2,2 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de la reacción se neutralizó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío para dar la 4-cloro-2-(dietoximetil)-5,6-dimetil-pirimidina (1,5 g) en forma de un polvo amarillo, (rendimiento: 63%).

APCI-MS m/z 245/247 (M+H)+.

(3) La 4-cloro-2-(dietoximetil)-5,6-dimetil-pirimidina (731 mg) y 2-tributilestannilpiridina se usaron y trataron de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (3), y además se trataron de la misma forma descrita en el ejemplo 1.150 para dar el 4-(piridin-2-il)-5,6-dimetil-pirimidin-2-carbaldehído (ejemplo de referencia 6 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (349 mg) en forma de un polvo marrón pálido (rendimiento: 99%).

APCI-MS m/z 214 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 7



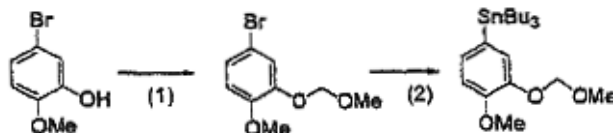
(1) La 4-cloro-2-(dietoximetil)-5,6-dimetil-pirimidina (750 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 1 para dar la 2-(dietoximetil)-N,N,5,6-tetrametil-pirimidin-4-amina (610 mg) en forma de un aceite marrón pálido (rendimiento: 79%).

APCI-MS m/z 254 (M+H)+.

(2) La 2-(dietoximetil)-N,N,5,6-tetrametil-pirimidin-4-amina (600 mg) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.150 para dar el 4-(dimetilamino)-5,6-dimetil-pirimidin-2-carbaldehído (ejemplo de referencia 7 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (412 mg) en forma de un polvo marrón pálido (rendimiento: 97%).

APCI-MS m/z 180 (M+H)+.

Ejemplo de referencia 8



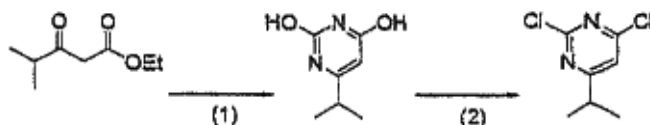
(1) A una mezcla de 5-bromo-2-metoxifenol (38,8 g) preparado de acuerdo con el procedimiento citado en *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44, pág. 2523 y diisopropiletilamina (67 ml) en cloruro de metileno (300 ml) se añadió cloruro de metoximetilo (22 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la disolución de la reacción se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar el 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetoxi)benceno (47 g) en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 99%).

APCI-MS m/z 264/266 (M+NH₄)⁺.

(2) A una disolución de 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetoxi)benceno (7,0 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió n-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano) (18 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se le añadió cloruro de tributilestano (8,0 ml), y la mezcla se agitó más a la misma temperatura durante 2 h. A la disolución de la reacción se añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1) para dar tributil[4-metoxi-3-(metoximetoxi)fenil]estannano (ejemplo de referencia 8 listado en la tabla del ejemplo de referencia descrita en lo sucesivo) (9,9 g) en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 77%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,22 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 7,9, 1,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,59-0,86 (m, 27H).

Ejemplo de referencia 9



5

10

15

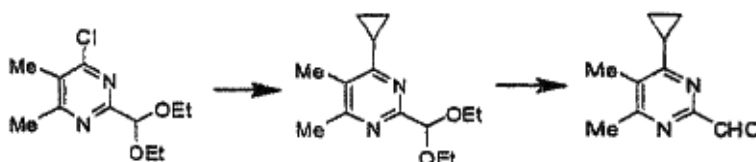
Ejemplo de referencias 10 a 12

20

Ejemplo de referencia 13

25

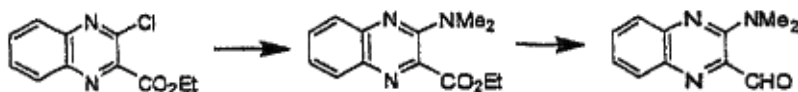
Ejemplo de referencia 14



30

35

Ejemplo de referencia 15

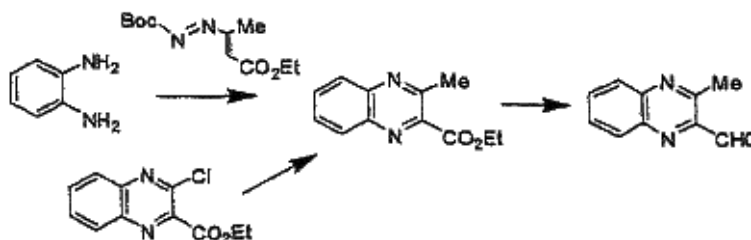


45

carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo pálido (12,6 g, 99%). MS (APCI): m/z 246 (M+H).

(2) A una disolución de 3-(dimetilamino)quinoxalina-2-carboxilato de etilo (6,32 g, 25,8 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,01 M en tolueno, 77,0 ml, 77,8 mmol) a lo largo de 10 min a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C, y después se añadió metanol (77 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. El precipitado se separó a través de Celite con acetato de etilo (1000 ml) y éter dietílico (1000 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 9:1 a 1:1) para dar el 3-dimetilaminoquinoxalina-2-carbaldehído (el compuesto del ejemplo de referencia 15 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) en forma de un sólido amarillo (4,85 g, 94%).

10 Ejemplo de referencia 16



(1A) Procedimiento A: Esta preparación se llevó a cabo de la misma forma que la descrita en *Helv. Chim. Acta.* 2001, 84, 2379 para dar el 3-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo.

(1B) Procedimiento B: Una suspensión de 3-cloroquinoxalina-2-carboxilato de etilo (11,5 g, 48,6 mmol) preparado por el procedimiento citado en *J. Chem. Soc.* 1945, 622, trimetilboroxina (6,06 g, 48,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,98 g, 2,42 mmol) y carbonato potásico (13,4 g, 97,0 mmol) en 1,4-dioxano (162 ml), se calentó durante 4,5 h a 115°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite con acetato de etilo (500 ml). Se combinaron los filtrados y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 9:1 a 2:1) seguido de recristalización en etanol-agua (1/4) para dar el 3-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros (8,36 g, 80%). P.f. 74-75°C. MS (APCI): m/z 217 (M+H).

(2) A una disolución de 3-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (disolución 1,01 M en tolueno, 13,7 ml, 13,8 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C, y después se añadió metanol y se dejó calentar a temperatura ambiente. El precipitado se separó a través de Celite con cloroformo. Los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 9:1 a 4:1) para dar el 3-metilquinoxalina-2-carbaldehído (el compuesto del ejemplo de referencia 16 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) en forma de un polvo incoloro (285 mg, 36%).

Ejemplo de referencias 17 a 18

Los compuestos de los ejemplos de referencias 17 a 18 listados en la tabla descrita en lo sucesivo se obtuvieron de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 14 (1) anterior.

Ejemplo de referencia 19

A una disolución de 2-cloroquinolina-3-carboxaldehído (1,00 g, 5,19 mmol) en etanol (24 ml) y diclorometano (50 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoximetil)amino-azufre (1,26 g, 5,70 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 23 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 97:3 a 4:1) para dar la 2-cloro-3-(difluorometil)quinolina (el compuesto del ejemplo de referencia 19 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) en forma de un polvo amarillo pálido (823 mg, 74%).

Ejemplo de referencia 20

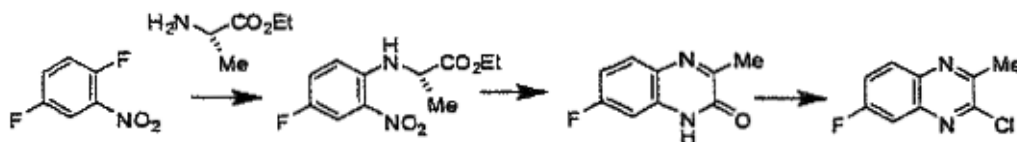


A una suspensión de 2,3-dicloroquinoxalina (300 mg, 1,51 mmol) en metanol (15 ml) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió gota a gota metóxido sódico (al 28% en metanol, 309 mg, 1,66 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se diluyó con cloroformo y agua. La capa orgánica se separó con separador de fases y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (de hexano a hexano:acetato de etilo = 19:1) para dar la 2-cloro-3-metoxiquinoxalina (el compuesto del ejemplo de referencia 20 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) en forma de un polvo incoloro (251 mg, 86%).

Ejemplo de referencia 21

Los compuestos del ejemplo de referencia 21 listados en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo, se obtuvieron de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 20 anterior, usando las correspondientes materias primas.

5 Ejemplo de referencia 22



10 (1) Una mezcla de 2,5-difluoronitrobenceno (1,27 g, 8,00 mmol), hidrocloreto de éster etílico de L-alanina (1,84 g, 12,0 mmol) y trietilamina (2,10 ml, 15,1 mmol) en piridina (10 ml) se calentó durante 17 h a 80°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa de sulfato de cobre (II) al 10%, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = de 19:1 a 9:1) para dar el éster etílico de N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-1-alanina en forma de un semisólido naranja (1,52 g, 74%). MS (APCI): m/z 257 (M+H).

15 (2) Una mezcla de éster etílico de N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-1-alanina (1,58 g, 6,20 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato (5,60 g, 24,8 mmol) en etanol (50 ml) y agua (0,50 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N. El precipitado se separó por filtración a través de Celite con éter dietílico y tetrahidrofurano. Los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío. Una mezcla del residuo y 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (1,41 g, 6,20 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo-tetrahidrofurano (4:1). La capa orgánica se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por trituración con éter dietílico para dar la 7-fluoro-3-metilquinoxalin-2(1H)-ona en forma de agujas incoloras (1,01 g, 91%). P.f. 258-260°C. MS (APCI): m/z 179 (M+H).

20 (3) La preparación se llevó a cabo de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 4 (2) para dar la 2-cloro-7-fluoro-3-metilquinoxalina (el compuesto del ejemplo de referencia 22 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo).

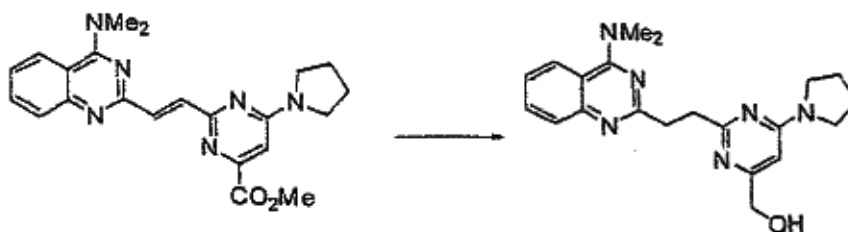
25 Ejemplo de referencia 23

El compuesto del ejemplo de referencia 23 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo, se obtuvo de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 4 (2) anterior, usando las correspondientes materias primas.

30 Ejemplo de referencia 24

El compuesto del ejemplo de referencia 24 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo, se obtuvo de la misma forma descrita en el ejemplo 1.100 anterior, usando las correspondientes materias primas.

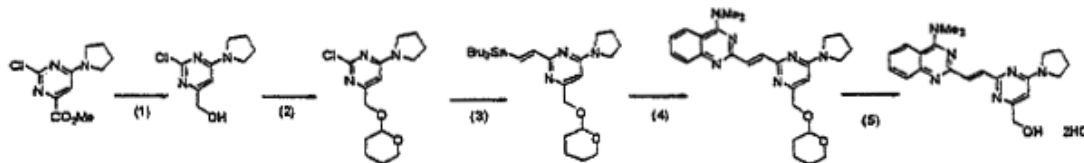
Ejemplo de referencia 25



35 A una mezcla de 2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (el compuesto obtenido en el ejemplo 1.110 (3)) (2,74 g), etanol (25 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) se añadió borohidruro sódico (1,03 g) en condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la disolución de la reacción se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice-NH (cloroformo:isopropanol 30:1 → cloroformo:metanol 20:1) para dar el {2-[2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)etil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il}-metanol (forma libre) (2,04 g) en forma de un polvo marrón pálido, (rendimiento: 80%). Este se sometió a la formación de la sal para dar el compuesto dihidrocloruro (ejemplo de referencia 25 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo).

40

Ejemplo de referencia 26



5 (1) El 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-carboxilato de metilo (el compuesto obtenido en el ejemplo 1.110 (1)) (4 g) se trató con borohidruro sódico de la misma forma descrita en el ejemplo de referencia 25 para dar el (2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metanol (2,94 g) en forma de un polvo incoloro, (rendimiento: 83%). APCI-MS m/z 216 ($M+H$)⁺.

10 (2) Una mezcla de (2-cloro-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metanol (1,92 g), 3,4-dihidro-2H-pirano (832 mg), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (171 mg), y diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de la reacción se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar la 2-cloro-4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirimidina (2,56 g) en forma de un aceite (rendimiento: 96%).

APCI-MS m/z 298 ($M+H$)⁺.

15 (3) La 2-cloro-4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)pirimidina (1,2 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (3) para dar la 4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-2-[(E)-2-tributylestannil-vinil]-pirimidina (1,79 g) en forma de un aceite marrón pálido (rendimiento: 77%).

20 (4) La 4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2-[(E)-2-tributylestannil-vinil]-pirimidina (1,75 g) se trató de la misma forma descrita en el ejemplo 1.001 (4) anterior para dar la dimetil-(2-[(E)-2-[4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirimidin-2-il]vinil]-quinazolin-4-il)-amina (395 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 28%).

25 (5) Una mezcla de dimetil-(2-[(E)-2-[4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirimidin-2-il]vinil]-quinazolin-4-il)-amina (365 mg), disolución de ácido clorhídrico-dioxano 4 N (1 ml), metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de la reacción se añadió agua helada y la mezcla se lavó con éter dietílico. Se añadió a la capa acuosa una disolución acuosa de bicarbonato sódico para hacerla alcalina, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a vacío para dar el {2-[(E)-2-(4-dimetilamino-quinazolin-2-il)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metanol (283 mg) en forma de un polvo amarillo pálido (rendimiento: 95%). El producto anterior (20 mg) se disolvió en cloroformo (0,5 ml), y se le añadió disolución de ácido clorhídrico-acetato de etilo 4 N (0,5 ml) y éter dietílico (1 ml). El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto dihidrocloruro (ejemplo de referencia 26 listado en la tabla de ejemplos de referencia descrita en lo sucesivo) (23 mg) en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 96%).

La fórmula estructural y propiedades físicas, etc. de los compuestos de los ejemplos y los ejemplos de referencia se muestran en las siguientes tablas y tablas de ejemplos de referencia.

35 En las tablas, "MS(APCI)(m/z)" (o "MS-APCI") significa espectrometría de masas (espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica). "P.f." significa punto de fusión. Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos, ejemplos de referencia y las tablas siguientes:

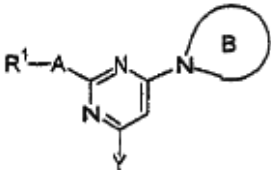
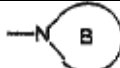
"Me" significa grupo metilo;

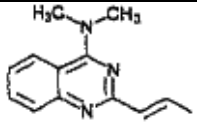
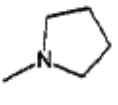
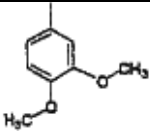
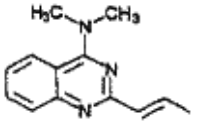
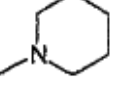
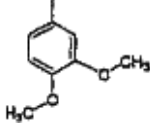
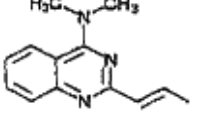
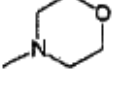
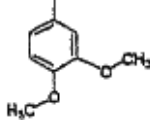
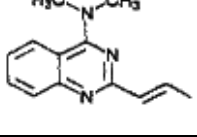
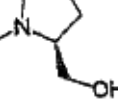
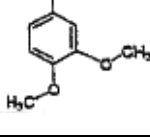
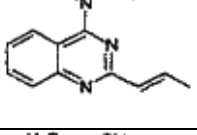
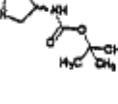
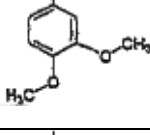
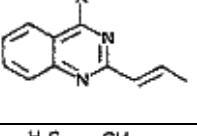
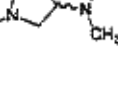
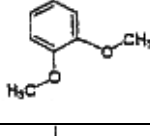
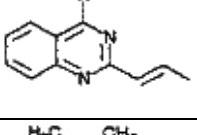
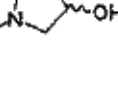
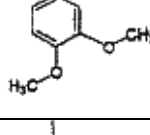
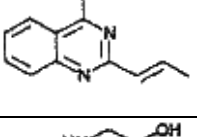
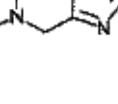
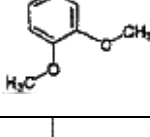
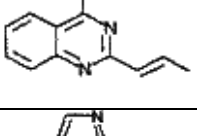
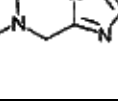
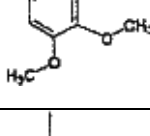
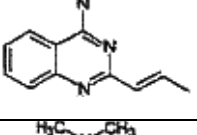
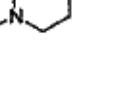
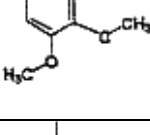
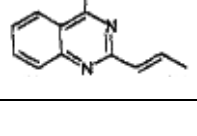
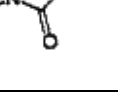
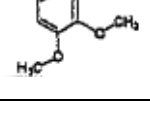
"Et" significa grupo etilo;

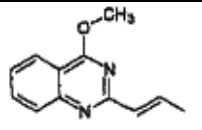
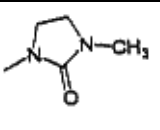
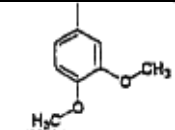
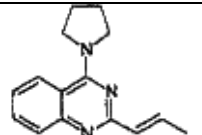
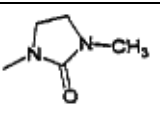
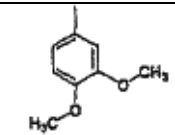
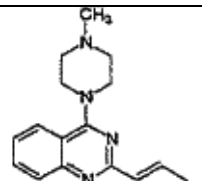
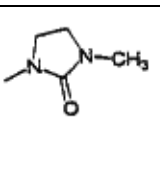
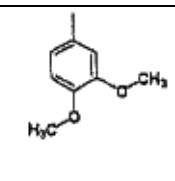
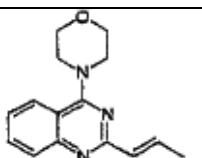
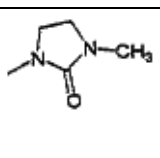
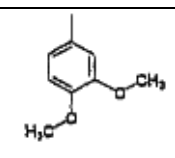
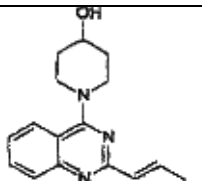
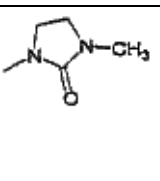
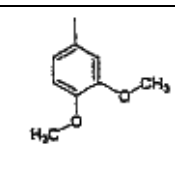
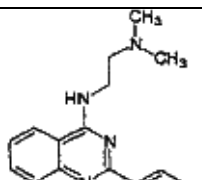
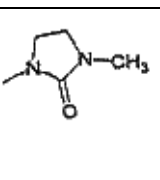
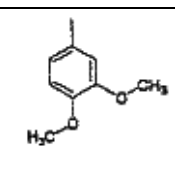
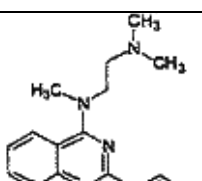
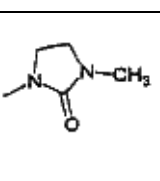
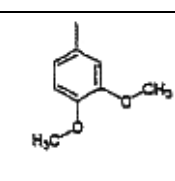
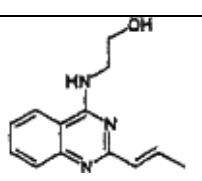
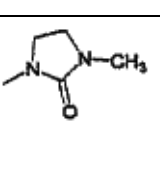
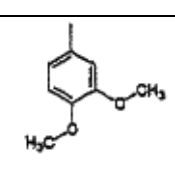
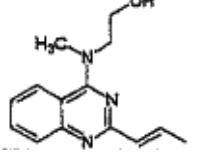
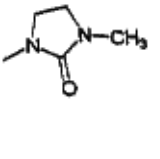
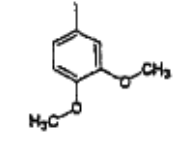
"Bu" significa grupo butilo; y

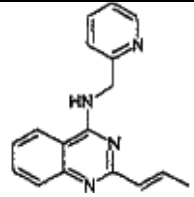
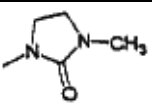
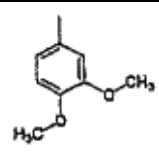
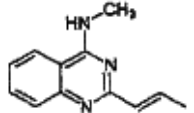
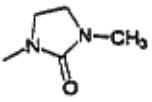
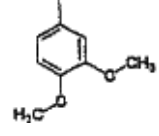
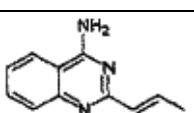
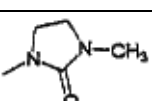
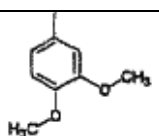
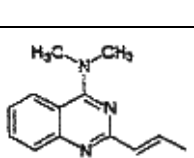
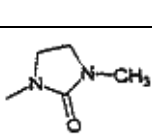
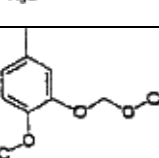
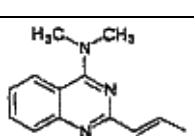
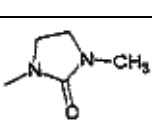
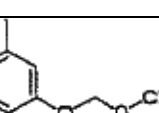
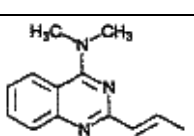
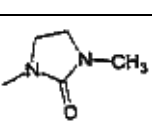
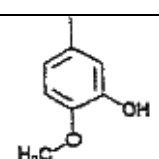
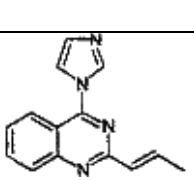
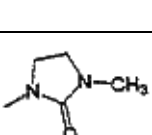
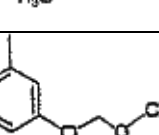
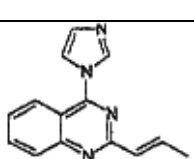
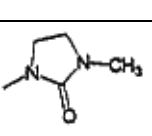
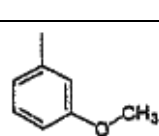
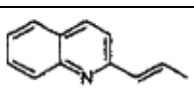
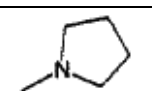
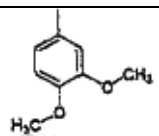
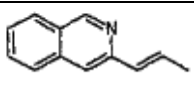
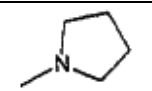
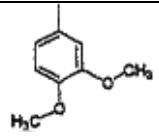
"Boc" significa grupo terc-butoxicarbonilo.

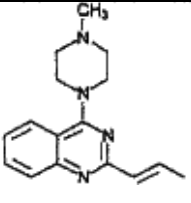
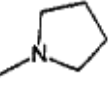
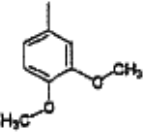
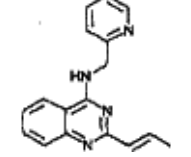
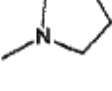
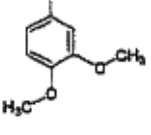
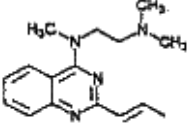
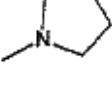
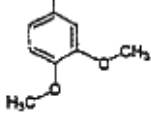
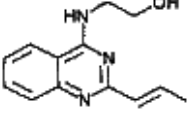
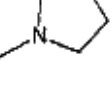
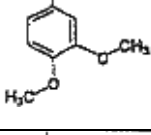
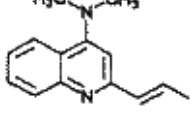
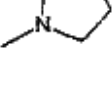
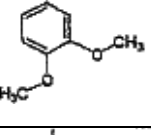
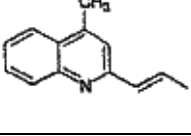
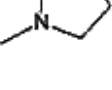
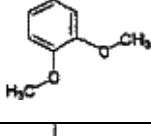
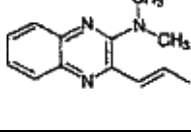
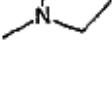
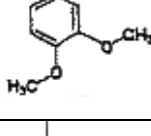
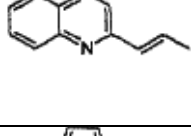
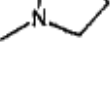
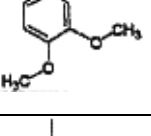
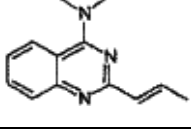
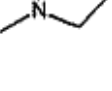
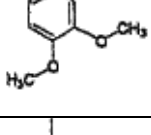
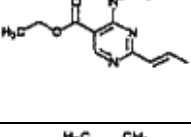
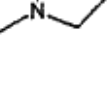
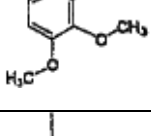
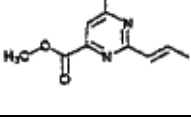
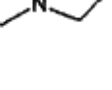
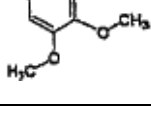
40 TABLA 1

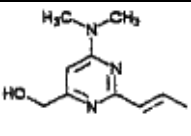
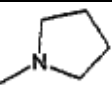
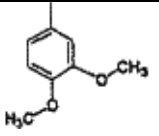
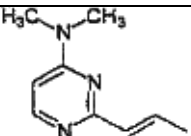
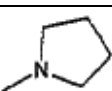
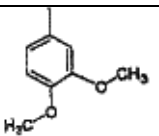
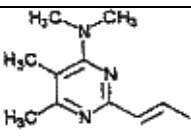
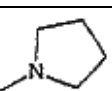
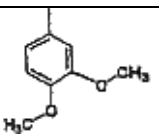
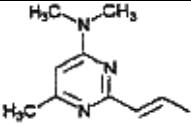
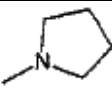
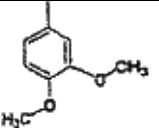
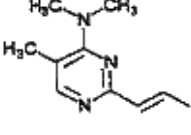
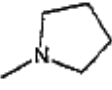
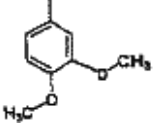
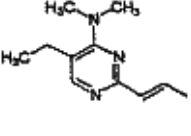
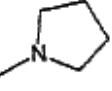
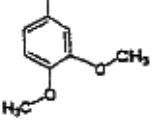
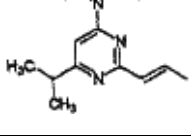
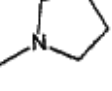
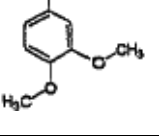
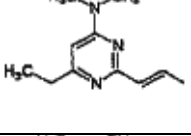
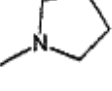
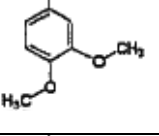
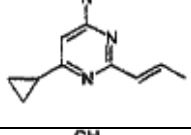
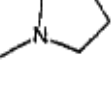
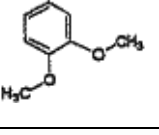
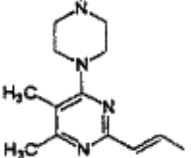
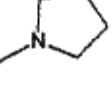
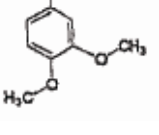
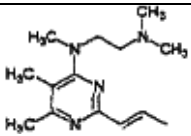
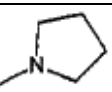
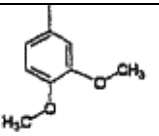
					
Ejemplo nº	R ¹ -A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.

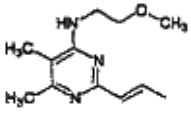
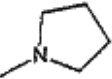
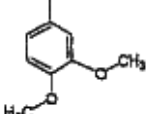
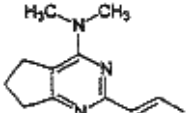
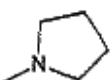
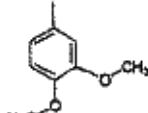
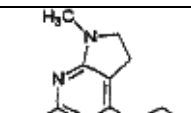
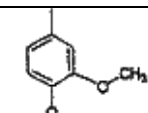
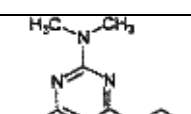
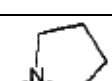
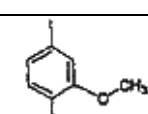
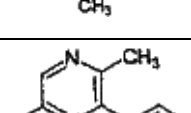
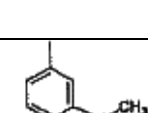
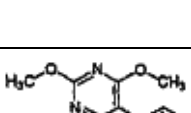
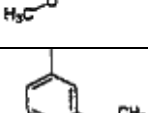
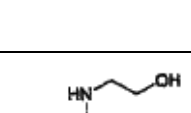
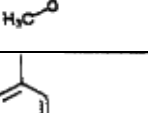
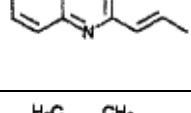
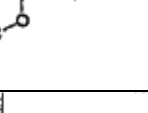
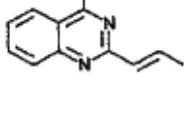
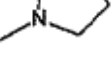
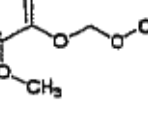
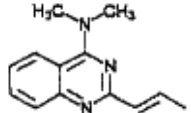
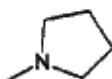
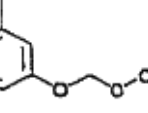
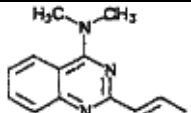
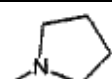
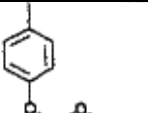
1.001				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 483 [M+H] ⁺
1.002				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 497 [M+H] ⁺
1.003				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 499 [M+H] ⁺
1.004				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 513 [M+H] ⁺
1.005				forma libre	P.f.: 128-134°C
1.006				forma libre	P.f.: 180-183°C
1.007				forma libre	P.f.: 199-201°C
1.008				forma libre	P.f.: 103-108°C
1.009				forma libre	P.f.: 161°C
1.010				forma libre	P.f.: 177-180°C
1.011				forma libre	P.f.: 208-210°C

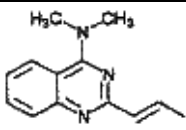
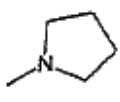
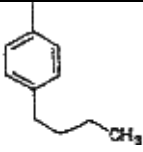
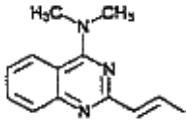
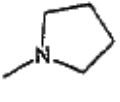
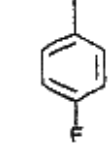
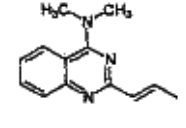
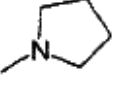
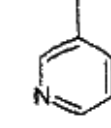
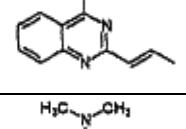
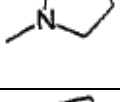
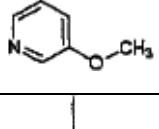
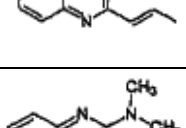
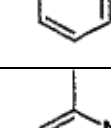
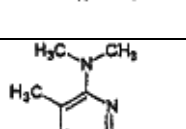
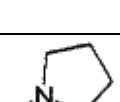
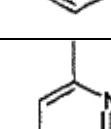
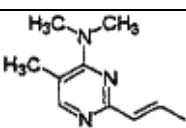
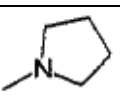
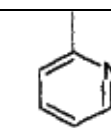
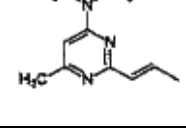
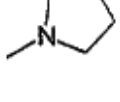
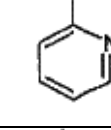
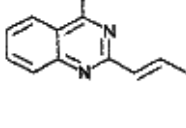
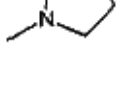
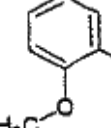
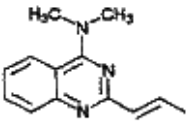
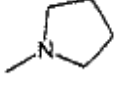
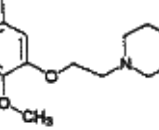
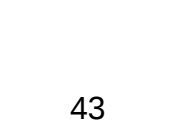
1.012				forma libre	P.f.: 194-202°C
1.013				forma libre	P.f.: 258-262°C (Degradación)
1.014				forma libre	P.f.: 195-202°C
1.015				forma libre	P.f.: 158-161°C
1.016				forma libre	P.f.: 136-138°C
1.017				forma libre	P.f.: 206-210°C
1.018				forma libre	P.f.: 133-135°C
1.019				forma libre	P.f.: 165-168°C
1.020				forma libre	P.f.: 144-147°C

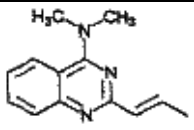
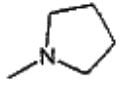
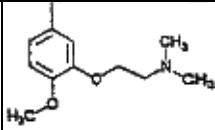
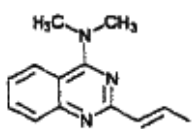
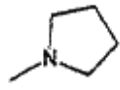
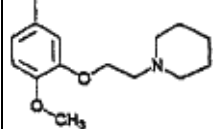
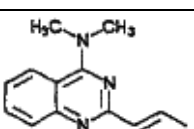
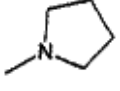
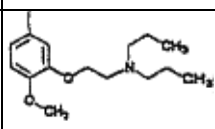
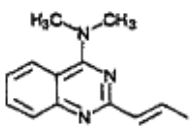
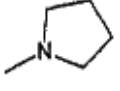
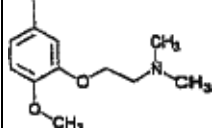
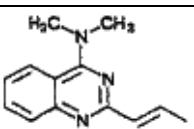
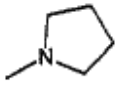
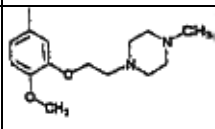
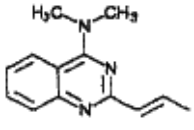
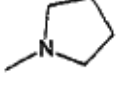
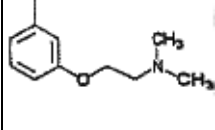
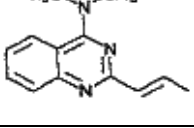
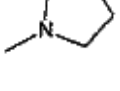
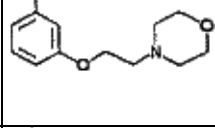
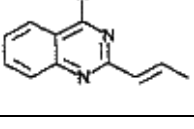
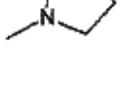
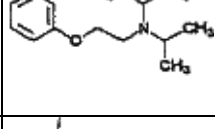
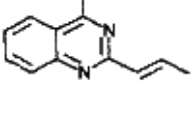
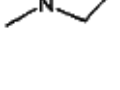
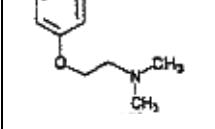
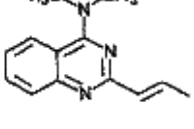
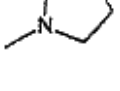
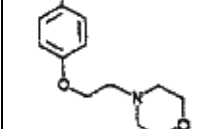
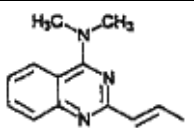
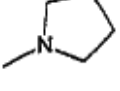
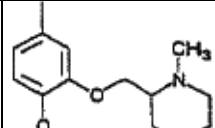
1.021				forma libre	P.f.: 133-135°C
1.022				forma libre	P.f.: 167-170°C
1.023				forma libre	P.f.: 203°C
1.024				forma libre	P.f.: 227-237°C
1.025				forma libre	P.f.: 199-205°C
1.026				forma libre	P.f.: 281-285°C
1.027				forma libre	P.f.: 197-201°C
1.028				forma libre	P.f.: 222-231°C
1.029				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 439 [M+H] ⁺
1.030				2HCl	MS-APCI(MeOH)-1: 439 [M+H] ⁺

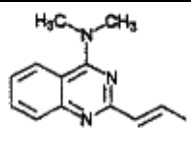
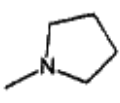
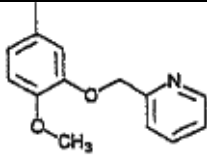
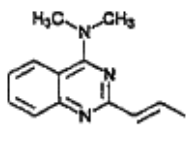
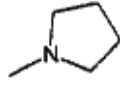
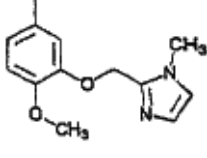
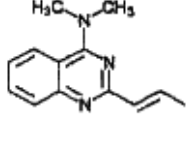
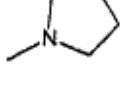
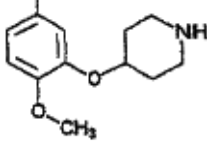
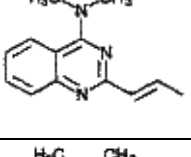
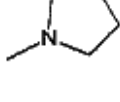
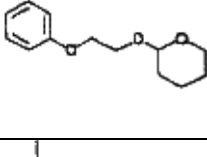
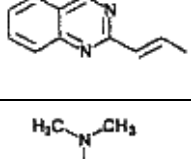
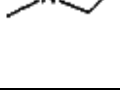
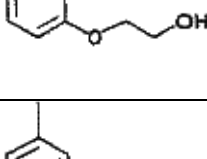
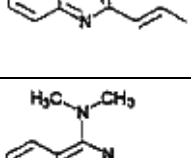
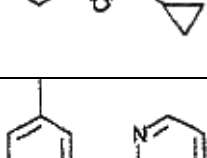
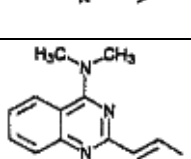
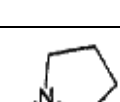
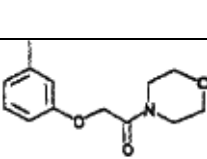
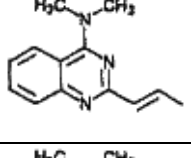
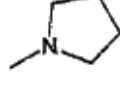
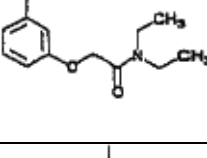
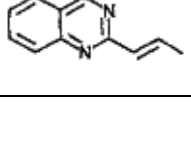
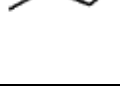
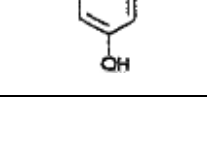
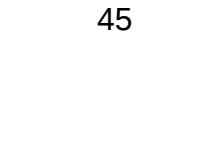
1.031				3HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 538 [M+H] ⁺
1.032				forma libre	P.f.: 220-226°C
1.033				forma libre	P.f.: 180-187°C
1.034				forma libre	P.f.: 126-133°C
1.035				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 482/484 [M+H] ⁺
1.036				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 453 [M+H] ⁺
1.037				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 483 [M+H] ⁺
1.038				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 440 [M+H] ⁺
1.039				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 505 [M+H] ⁺
1.040				2HCl	MS- APCI (MeOH)-2: 505[M+H] ⁺
1.041				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 491 [M+H] ⁺

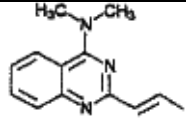
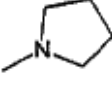
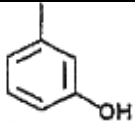
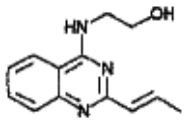
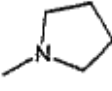
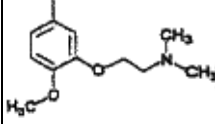
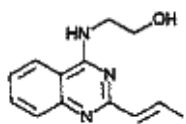
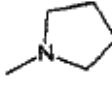
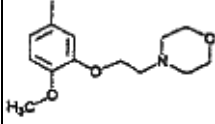
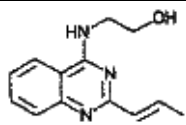
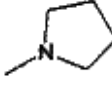
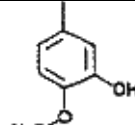
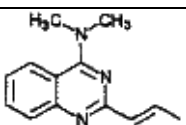
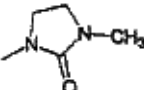
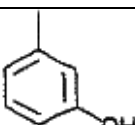
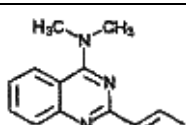
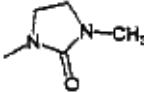
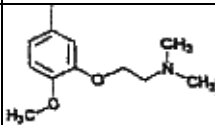
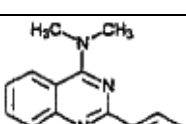
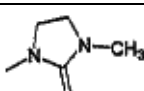
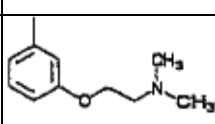
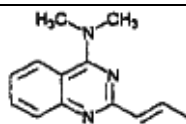
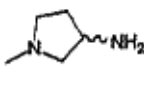
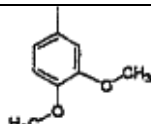
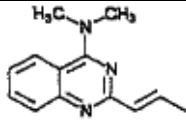
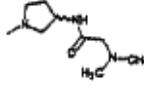
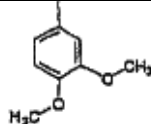
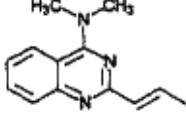
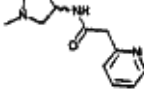
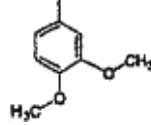
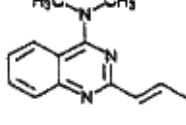
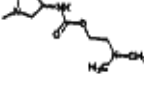
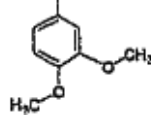
1.042				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 463 [M+H] ⁺
1.043				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 433 [M+H] ⁺
1.044				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 461 [M+H] ⁺
1.045				2HCl	MS-APCI(MeOH)-2: 447 [M+H] ⁺
1.046				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 447 [M+H] ⁺
1.047				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 461 [M+H] ⁺
1.048				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 475 [M+H] ⁺
1.049				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 461 [M+H] ⁺
1.050				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 473 [M+H] ⁺
1.051				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 516 [M+H] ⁺
1.052				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 518 [M+H] ⁺

1.053				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 491 [M+H] ⁺
1.054				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 473 [M+H] ⁺
1.055				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 459 [M+H] ⁺
1.056				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 461 [M+H] ⁺
1.057				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 418 [M+H] ⁺
1.058				forma libre	MS-APCI (MeOH)-1: 450 [M+H] ⁺
1.059				forma libre	P.f.: 126°C
1.060				HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 513 [M+H] ⁺
1.061				forma libre	MS-APCI (MeOH): 483 [M+H] ⁺
1.062				forma libre	MS-APCI (MeOH): 483 [M+H] ⁺
1.063				forma libre	MS-APCI (MeOH): 483 [M+H] ⁺

1.064				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 479 [M+H] ⁺
1.065				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 441 [M+H] ⁺
1.066				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 424 [M+H] ⁺
1.067				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 454 [M+H] ⁺
1.068				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 424 [M+H] ⁺
1.069				2HCl	MS' APCI (MeOH)-1: 424 [M+H] ⁺
1.070				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 402 [M+H] ⁺
1.071				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 388 [M+H] ⁺
1.072				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 388 [M+H] ⁺
1.073				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 469 [M+H] ⁺
1.074				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 582 [M+H] ⁺

1.075				forma libre	MS-APCI (MeOH)-1: 540 [M+H] ⁺
1.076				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 580 [M+H] ⁺
1.077				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 596 [M+H] ⁺
1.078				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 540 [M+H] ⁺
1.079				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 595 [M+H] ⁺
1.080				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 510 [M+H] ⁺
1.081				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 552 [M+H] ⁺
1.082				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 566 [M+H] ⁺
1.083				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 510 [M+H] ⁺
1.084				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 552 [M+H] ⁺
1.085				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 580 [M+H] ⁺

1.086				5/2 HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 560 [M+H] ⁺
1.087				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 563 [M+H] ⁺
1.088				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 552 [M+H] ⁺
1.089				forma libre	MS-APCI (MeOH)-2: 567 [M+H] ⁺
1.090				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 483 [M+H] ⁺
1.091				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 493 [M+H] ⁺
1.092				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 517 [M+H] ⁺
1.093				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 566 [M+H] ⁺
1.094				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 552 [M+H] ⁺
1.095				2HCl	MS-APCI(MeOH)-1: 439 [M+H] ⁺

1.096				2HCl	MS-APCI (MeOH): 439 [M+H] ⁺
1.097				forma libre	MS-APCI (MeOH): 556 [M+H] ⁺
1.098				forma libre	MS-APCI (MeOH): 598 [M+H] ⁺
1.099				2HCl; 3H ₂ O	MS-APCI (MeOH): 485 [M+H] ⁺
1.100				forma libre	P.f.: 322-337°C
1.101				forma libre	P.f.: 112-118°C
1.102				forma libre	P.f.: 183-186°C
1.103				3HCl	P.f.: 251°C (Degradación)
1.104				forma libre	P.f.: 126-131°C
1.105				forma libre	P.f.: 215-219°C
1.106				forma libre	P.f.: 186-188°C

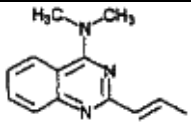
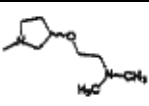
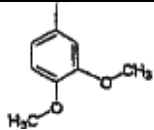
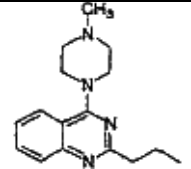
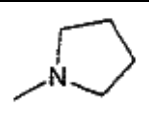
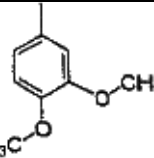
1.107				3HCl; 5H ₂ O	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM): 570 [M+H] ⁺
1.108				3HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 540 [M+H] ⁺

TABLA 2

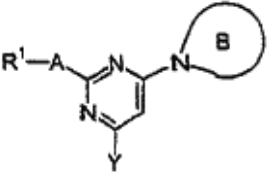
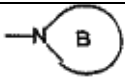
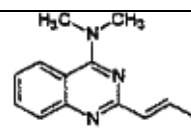
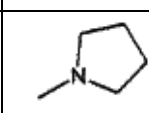
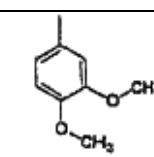
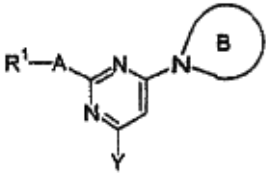
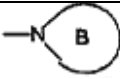
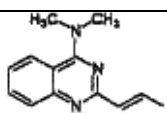
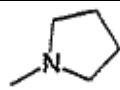
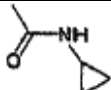
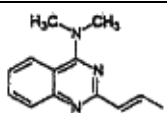
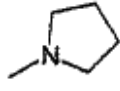
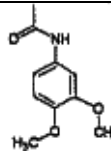
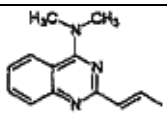
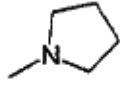
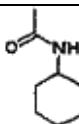
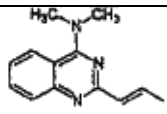
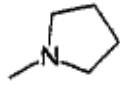
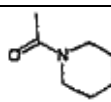
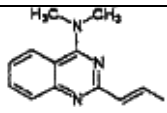
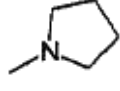
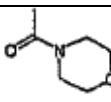
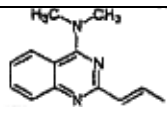
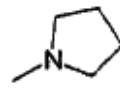
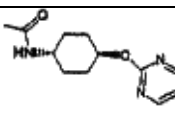
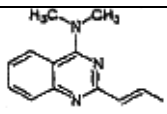
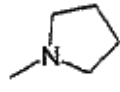
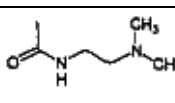
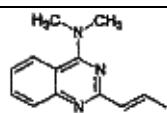
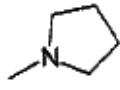
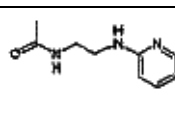
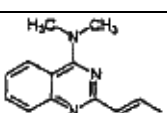
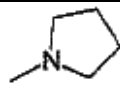
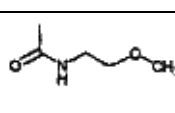
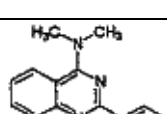
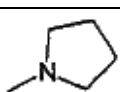
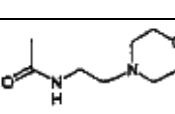
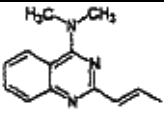
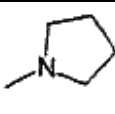
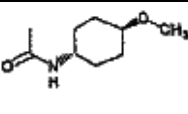
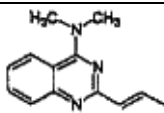
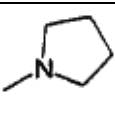
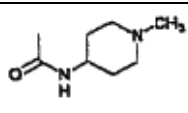
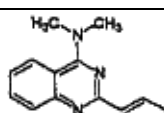
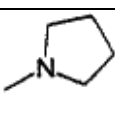
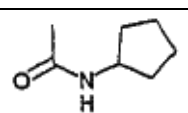
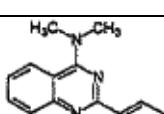
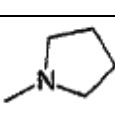
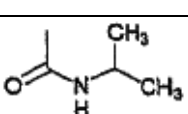
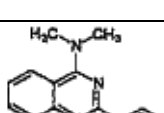
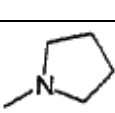
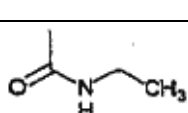
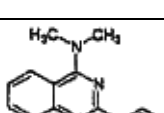
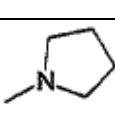
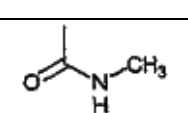
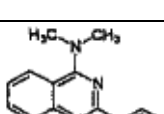
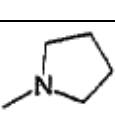
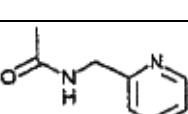
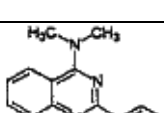
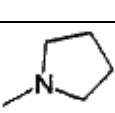
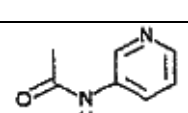
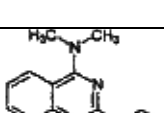
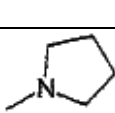
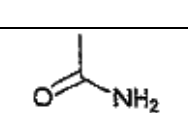
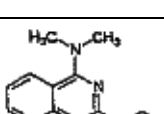
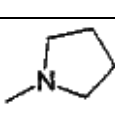
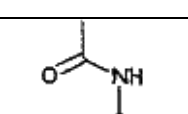
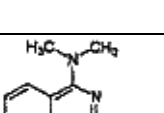
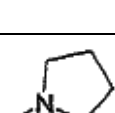
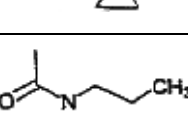
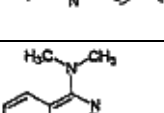
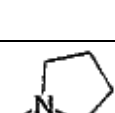
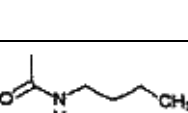
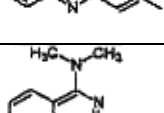
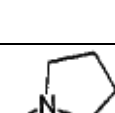
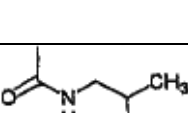
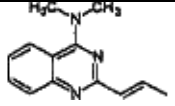
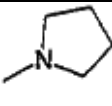
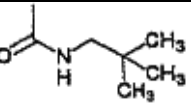
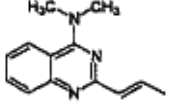
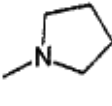
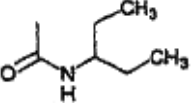
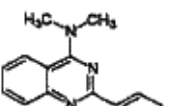
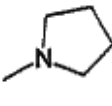
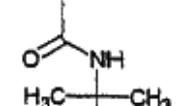
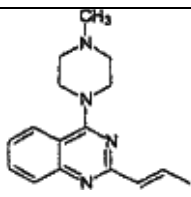
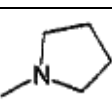
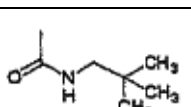
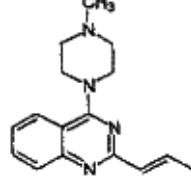
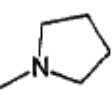
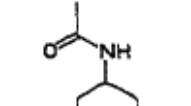
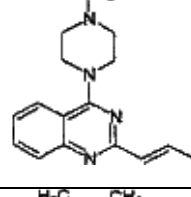
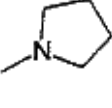
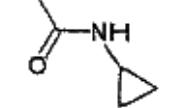
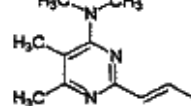
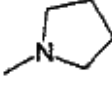
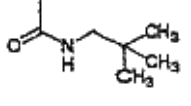
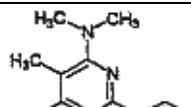
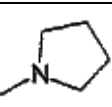
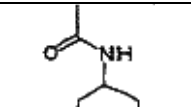
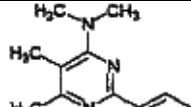
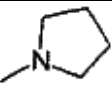
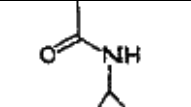
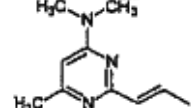
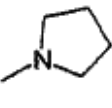
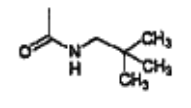
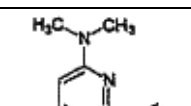
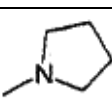
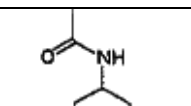
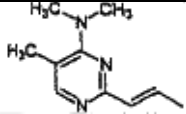
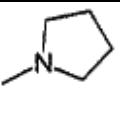
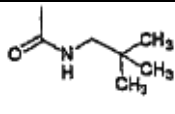
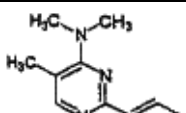
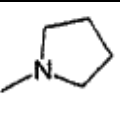
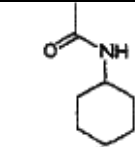
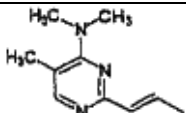
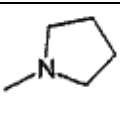
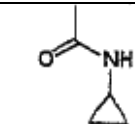
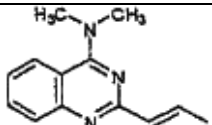
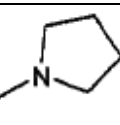
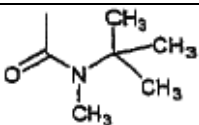
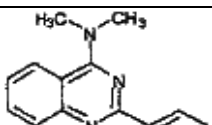
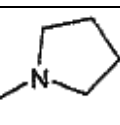
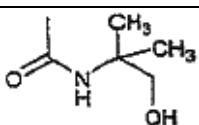
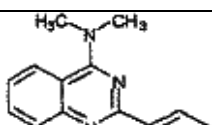
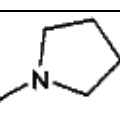
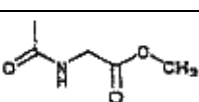
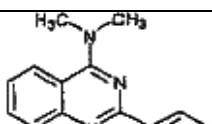
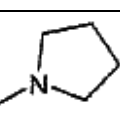
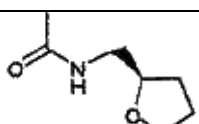
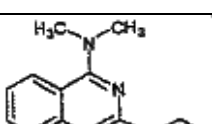
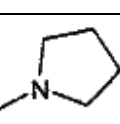
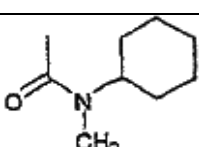
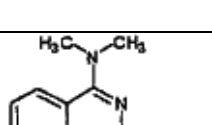
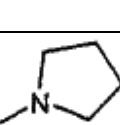
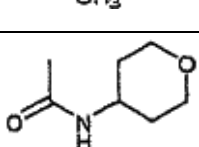
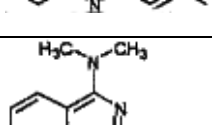
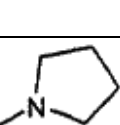
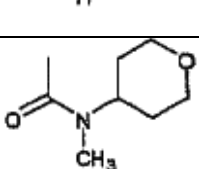
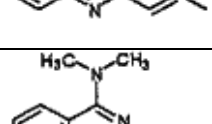
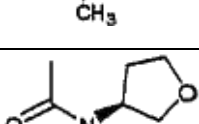
					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
1.109				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 483 [M+H] ⁺

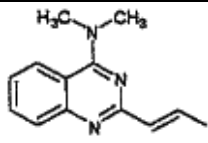
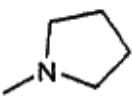
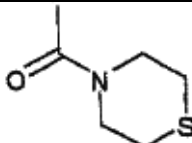
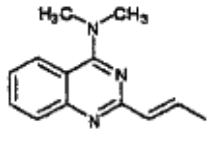
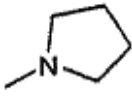
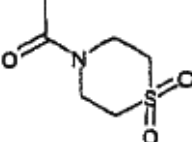
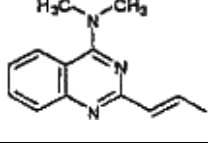
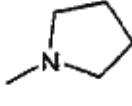
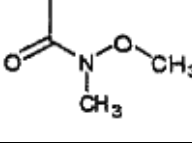
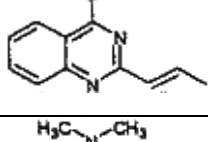
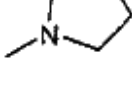
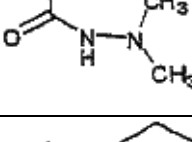
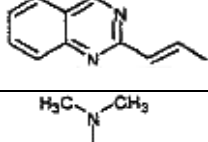
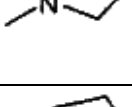
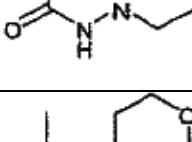
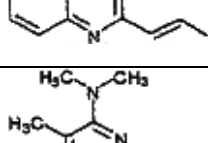
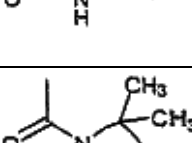
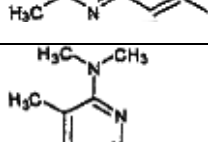
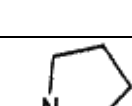
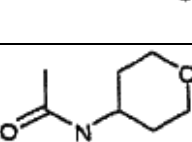
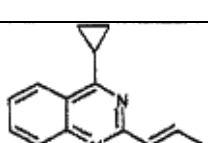
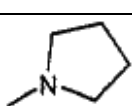
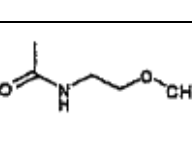
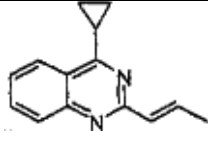
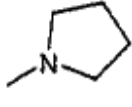
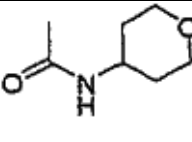
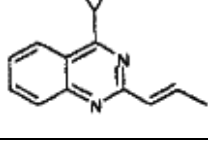
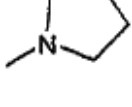
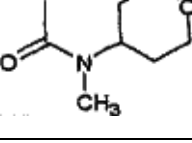
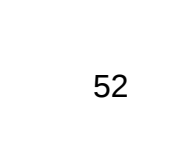
TABLA 3

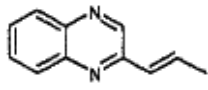
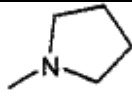
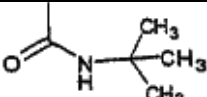
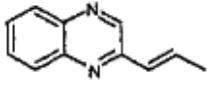
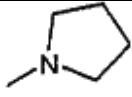
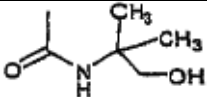
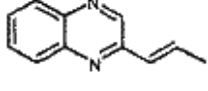
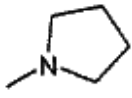
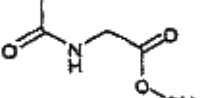
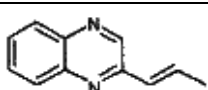
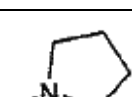
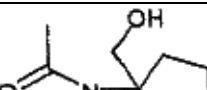
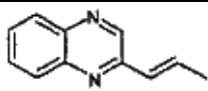
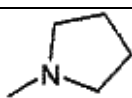
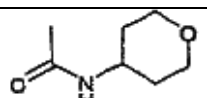
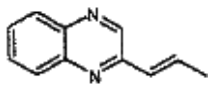
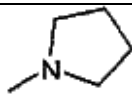
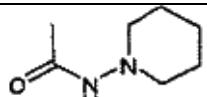
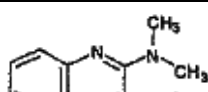
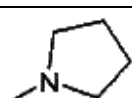
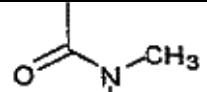
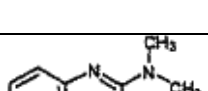
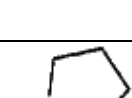
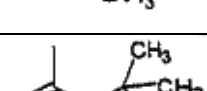
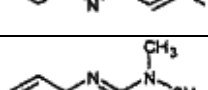
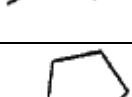
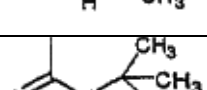
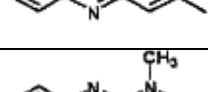
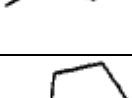
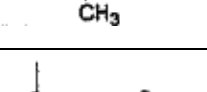
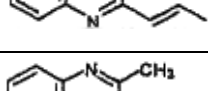
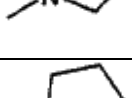
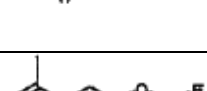
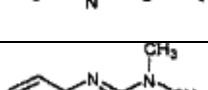
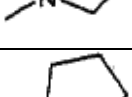
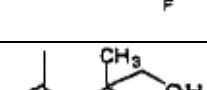
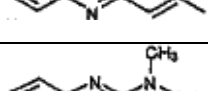
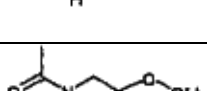
					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
1.110				forma libre	MS-APCI (MeOH)-2: 430 [M+H]⁺
1.111				forma libre	MS-APCI (MeOH): 526 [M+H]⁺
1.112				forma libre	MS-APCI (MeOH): 472 [M+H]⁺
1.113				forma libre	MS-APCI (MeOH): 458 [M+H]⁺
1.114				forma libre	MS-APCI (MeOH): 460 [M+H]⁺
1.115				forma libre	MS-APCI (MeOH)-2: 566 [M+H]⁺
1.116				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 461 [M+H]⁺
1.117				3HCl	MS-APCI (AcONH₄/MeOH-10 mM)-1: 510 [M+H]⁺
1.118				2HCl	MS- APCI (AcONH₄/MeOH-10 mM)-1: 448 [M+H]⁺
1.119				3HCl	MS-APCI (AcONH₄/MeOH-10 mM)-1: 503 [M+H]⁺

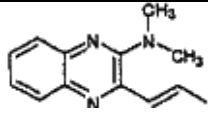
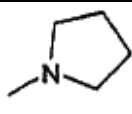
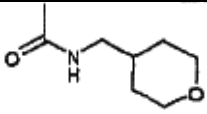
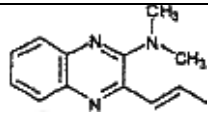
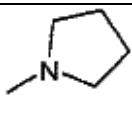
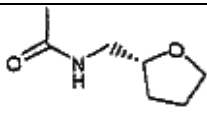
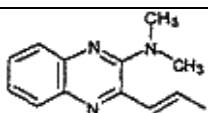
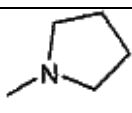
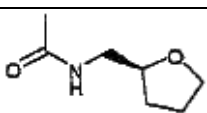
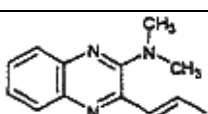
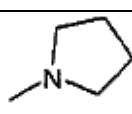
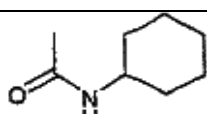
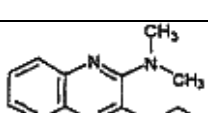
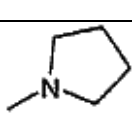
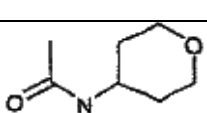
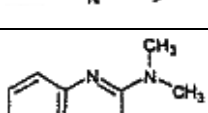
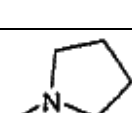
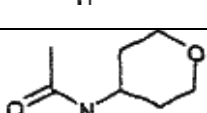
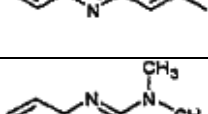
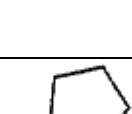
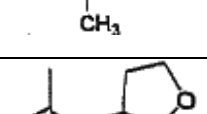
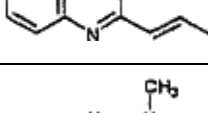
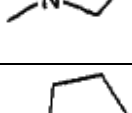
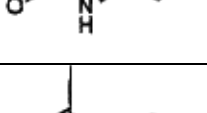
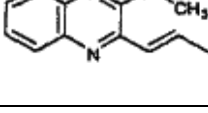
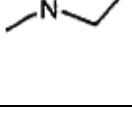
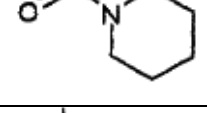
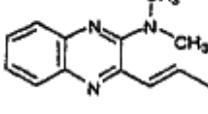
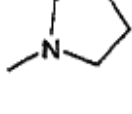
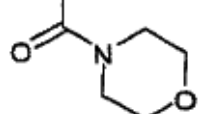
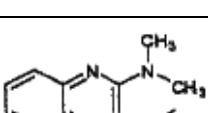
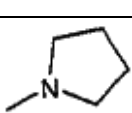
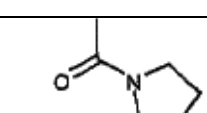
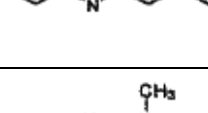
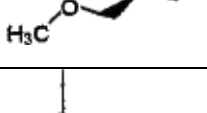
1.120				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 502 [M+H] ⁺
1.121				3HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 487 [M+H] ⁺
1.122				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 458 [M+H] ⁺
1.123				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 432 [M+H] ⁺
1.124				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 418 [M+H] ⁺
1.125				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 404 [M+H] ⁺
1.126				3HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 481 [M+H] ⁺
1.127				3HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 467 [M+H] ⁺
1.128				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 390 [M+H] ⁺
1.129				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 430 [M+H] ⁺
1.130				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 432 [M+H] ⁺
1.131				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 446 [M+H] ⁺
1.132				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 446 [M+H] ⁺

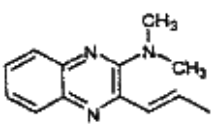
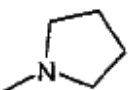
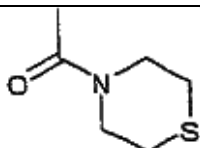
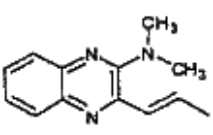
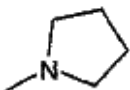
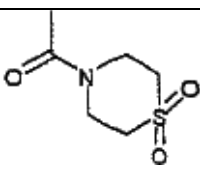
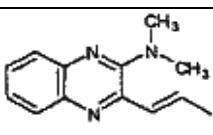
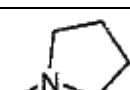
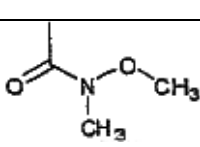
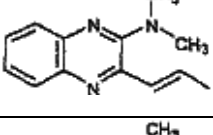
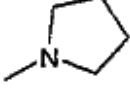
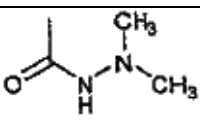
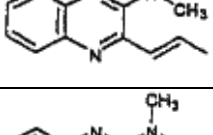
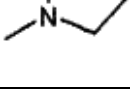
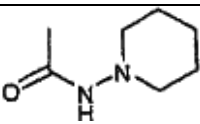
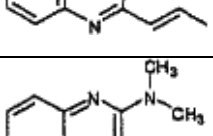
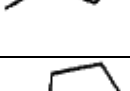
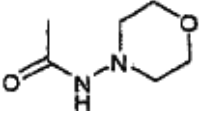
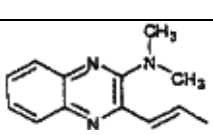
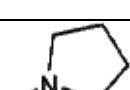
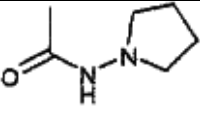
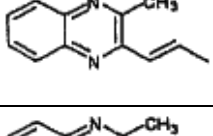
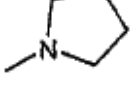
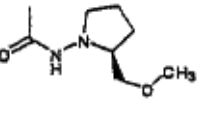
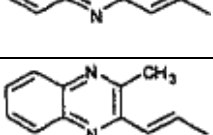
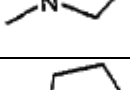
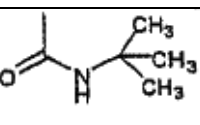
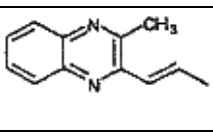
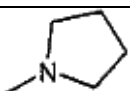
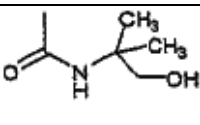
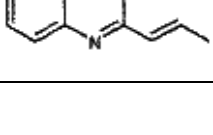
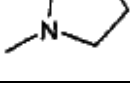
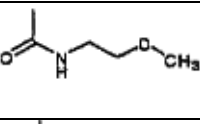
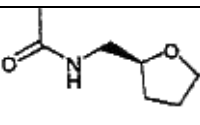
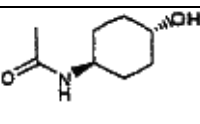
1.133				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 460 [M+H] ⁺
1.134				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 460 [M+H] ⁺
1.135				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 446 [M+NH ₄] ⁺
1.136				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 515 [M+H] ⁺
1.137				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 527 [M+H] ⁺
1.138				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 485 [M+H] ⁺
1.139				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 438 [M+H] ⁺
1.140				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 450 [M+H] ⁺
1.141				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 408 [M+H] ⁺
1.142				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 424 [M+H] ⁺
1.143				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 436 [M+H] ⁺

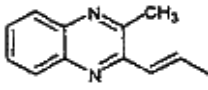
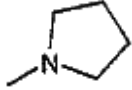
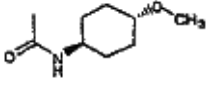
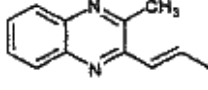
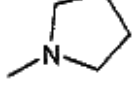
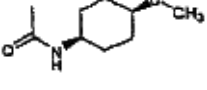
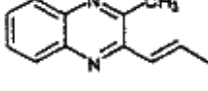
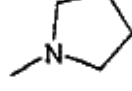
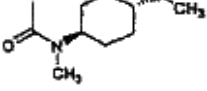
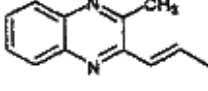
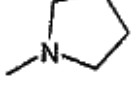
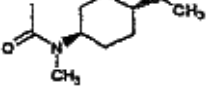
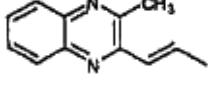
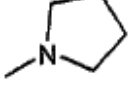
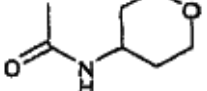
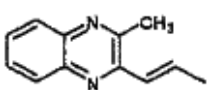
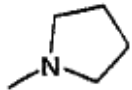
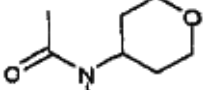
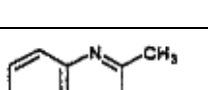
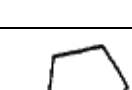
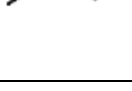
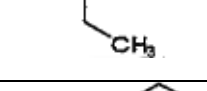
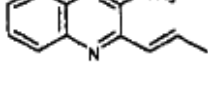
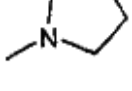
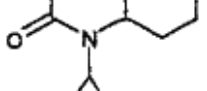
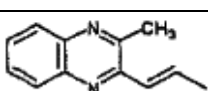
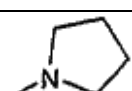
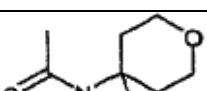
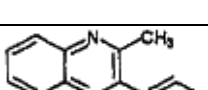
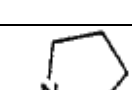
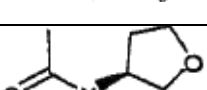
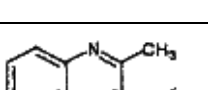
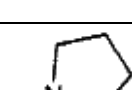
1.144				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 424 [M+H] ⁺
1.145				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 436 [M+H] ⁺
1.146				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 394 [M+H] ⁺
1.147				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)
1.148				2HCl	MS-APCI: 462 (M+H)
1.149				2HCl	MS-APCI: 462 (M+H)
1.150				2HCl	MS-APCI: 474 (M+H)
1.151				2HCl	MS-APCI: 480 (M+H)
1.152				2HCl	MS-APCI: 474 (M+H)
1.153				2HCl	MS-APCI: 488 (M+H)
1.154				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)

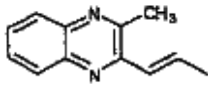
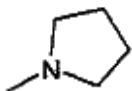
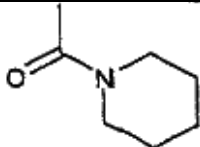
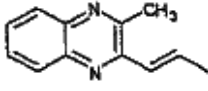
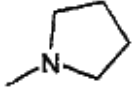
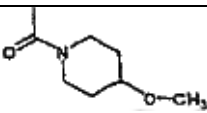
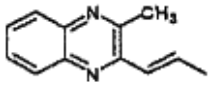
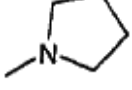
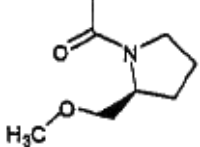
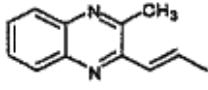
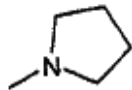
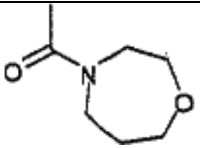
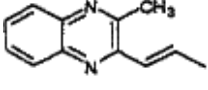
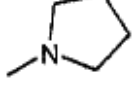
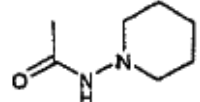
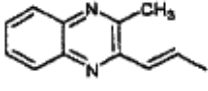
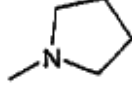
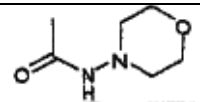
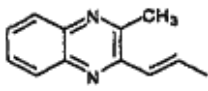
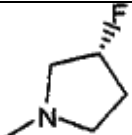
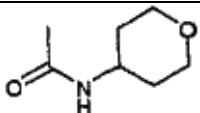
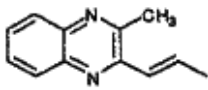
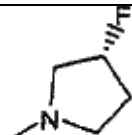
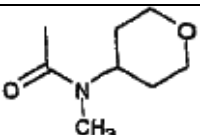
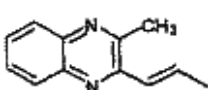
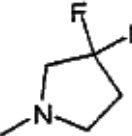
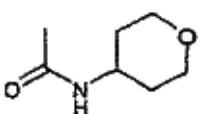
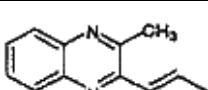
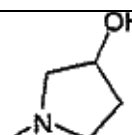
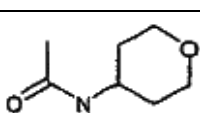
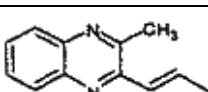
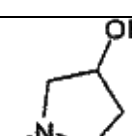
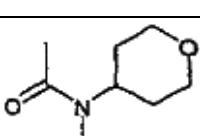
1.155				2HCl	MS-APCI: 476 (M+H)
1.156				2HCl	MS-APCI: 508 (M+H)
1.157				2HCl	MS-APCI: 434 (M+H)
1.158				3HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
1.159				3HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.160				2HCl	MS-APCI: 475 (M+H)
1.161				2HCl	MS-APCI: 424 (M+H)
1.162				2HCl	MS-APCI: 452 (M+H)
1.163				2HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
1.164				2HCl	MS-APCI: 471 (M+H)
1.165				2HCl	MS-APCI: 485 (M+H)

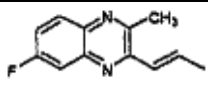
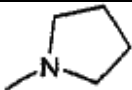
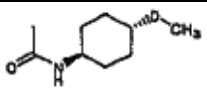
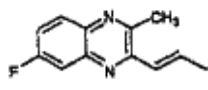
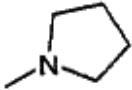
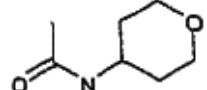
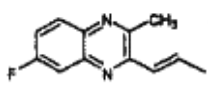
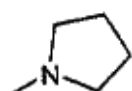
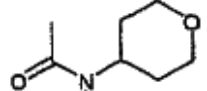
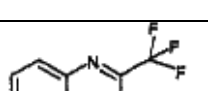
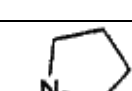
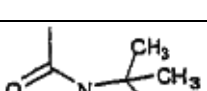
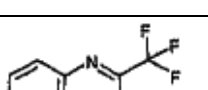
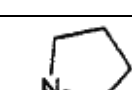
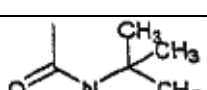
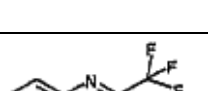
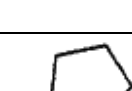
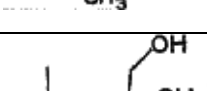
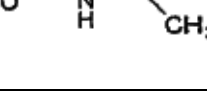
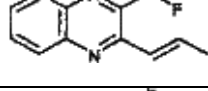
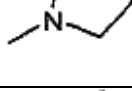
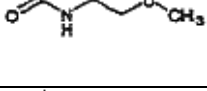
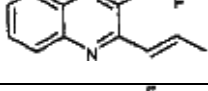
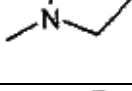
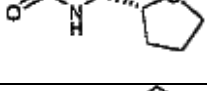
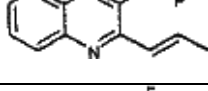
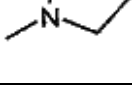
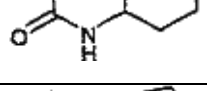
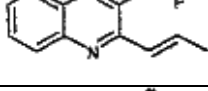
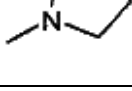
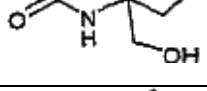
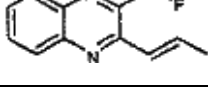
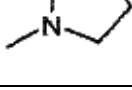
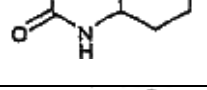
1.166				HCl	MS-APCI: 403 (M+H)
1.167				HCl	MS-APCI: 419 (M+H)
1.168				HCl	MS-APCI: 419 (M+H)
1.169				forma libre	MS-APCI: 445 (M+H)
1.170				forma libre	MS-APCI: 431 (M+H)
1.171				forma libre	MS-APCI: 430 (M+H)
1.172				2HCl	MS-APCI: 418 (M+H)
1.173				2HCl	MS-APCI: 446 (M+H)
1.174				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)
1.175				2HCl	MS-APCI: 448 (M+H)
1.176				3/2 HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.177				2HCl	MS-APCI: 462 (M+H)
1.178				2HCl	MS-APCI: 462 (M+H)

1.179				2HCl	MS-APCI: 488 (M+H)
1.180				2HCl	MS-APCI: 474 (M+H)
1.181				2HCl	MS-APCI: 474 (M+H)
1.182				2HCl	MS-APCI: 472 (M+H)
1.183				2HCl	MS-APCI: 474 (M+H)
1.184				2HCl	MS-APCI: 488 (M+H)
1.185				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)
1.186				2HCl	MS-APCI: 458 (M+H)
1.187				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)
1.188				2HCl	MS-APCI: 488 (M+H)
1.189				3HCl	MS-APCI: 405 (M+H)
1.190				3HCl	MS-APCI: 488 (M+H)

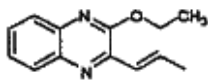
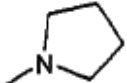
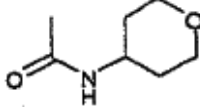
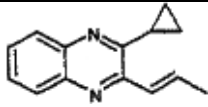
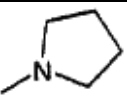
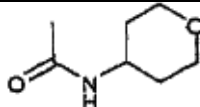
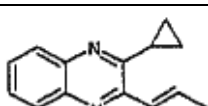
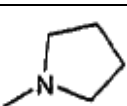
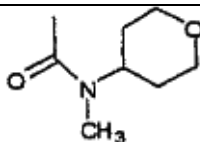
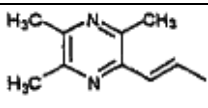
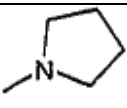
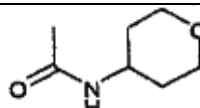
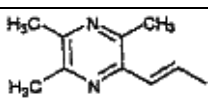
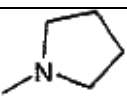
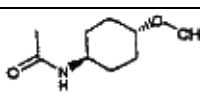
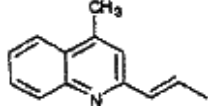
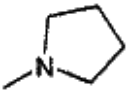
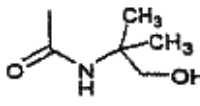
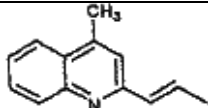
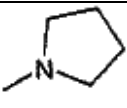
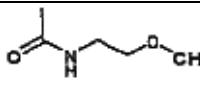
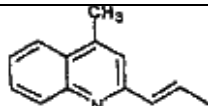
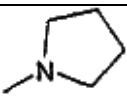
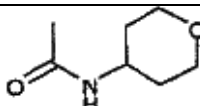
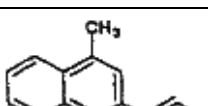
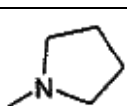
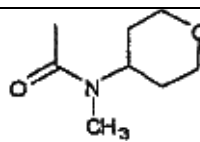
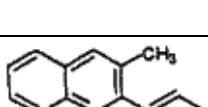
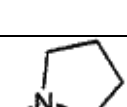
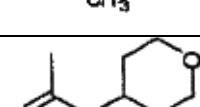
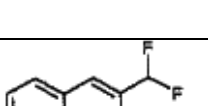
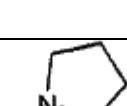
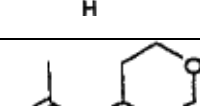
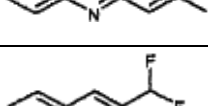
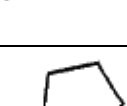
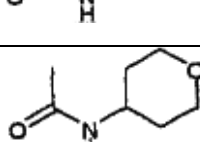
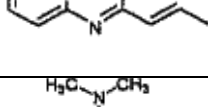
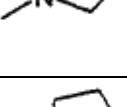
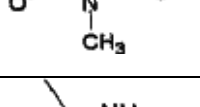
1.191				2HCl	MS-APCI: 476 (M+H)
1.192				2HCl	MS-APCI: 508 (M+H)
1.193				2HCl	MS-APCI: 434 (M+H)
1.194				3HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
1.195				3HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.196				3HCl	MS-APCI: 475 (M+H)
1.197				3HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.198				3HCl	MS-APCI: 503 (M+H)
1.199				3/2 HCl	MS-APCI: 417 (M+H)
1.200				2HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
1.201				2HCl	MS-APCI: 419 (M+H)
1.202				2HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
1.203				2HCl	MS-APCI: 459 (M+H)

1.204				HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.205				2HCl	MS-APCI: 473 (M+H).
1.206				2HCl	MS-APCI: 487 (M+H)
1.207				2HCl	MS-APCI: 487 (M+H)
1.208				2HCl, HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
1.209				2HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.210				3/2 HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.211				2HCl	MS-APCI: 485 (M+H)
1.212				2HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.213				2HCl	MS-APCI: 431 (M+H)
1.214				2HCl	MS-APCI: 479 (M+H)
1.215				2HCl	MS-APCI: 479 (M+H)

1.216				2HCl	MS-APCI: 429 (M+H)
1.217				2HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.218				2HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.219				2HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
1.220				2HCl	MS-APCI: 444 (M+H)
1.221				HCl	MS-APCI: 446 (M+H)
1.222				3/2 HCl	MS-APCI: 463 (M+H)
1.223				2HCl	MS-APCI: 477 (M+H)
1.224				2HCl	MS-APCI: 480 (M+H)
1.225				3/2 HCl	MS-APCI: 461 (M+H)
1.226				3/2 HCl	MS-APCI: 475 (M+H)

1.227				HCl	MS-APCI: 491 (M+H)
1.228				3/2 HCl	MS-APCI: 463 (M+H)
1.229				2HCl	MS-APCI: 477 (M+H)
1.230				HCl	MS-APCI: 471 (M+H)
1.231				HCl	MS-APCI: 485 (M+H)
1.232				HCl	MS-APCI: 487 (M+H)
1.233				HCl	MS-APCI: 473 (M+H)
1.234				HCl	MS-APCI: 499 (M+H)
1.235				HCl	MS-APCI: 497 (M+H)
1.236				HCl	MS-APCI: 513 (M+H)
1.237				HCl	MS-APCI: 499 (M+H)
1.238				HCl	MS-APCI: 513 (M+H)

1.239				HCl	MS-APCI: 499 (M+H)
1.240				HCl	MS-APCI: 485 (M+H)
1.241				HCl	MS-APCI: 485 (M+H)
1.242				HCl	MS-APCI: 501 (M+H)
1.243				2HCl	MS-APCI: 533 (M+H)
1.244				HCl	MS-APCI: 459 (M+H)
1.245				2HCl	MS-APCI: 458 (M+H)
1.246				2HCl	MS-APCI: 498 (M+H)
1.247				2HCl	MS-APCI: 500 (M+H)
1.248				HCl	MS-APCI: 461 (M+H)
1.249				HCl	MS-APCI: 475 (M+H)
1.250				HCl	MS-APCI: 489 (M+H)

1.251				HCl	MS-APCI: 475 (M+H)
1.252				HCl	MS-APCI: 471 (M+H)
1.253				HCl	MS-APCI: 485 (M+H)
1.254				2HCl	MS-APCI: 423 (M+H)
1.255				2HCl	MS-APCI: 451 (M+H)
1.256				2HCl	MS-APCI: 432 (M+H)
1.257				2HCl	MS-APCI: 418 (M+H)
1.258				2HCl	MS-APCI: 444 (M+H)
1.259				2HCl	MS-APCI: 458 (M+H)
1.260				2HCl	MS-APCI: 444 (M+H)
1.261				HCl	MS-APCI: 480 (M+H)
1.262				HCl	MS-APCI: 494 (M+H)
1.263				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 416 [M+H] ⁺

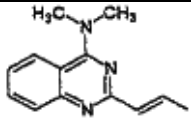
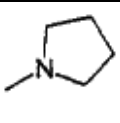
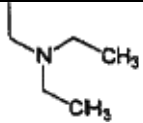
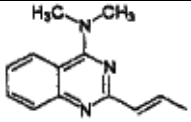
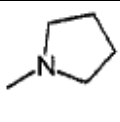
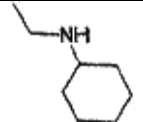
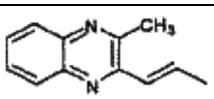
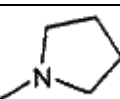
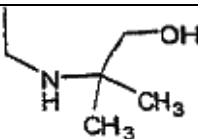
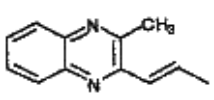
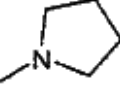
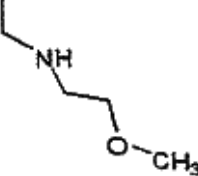
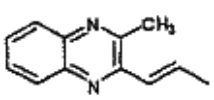
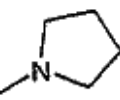
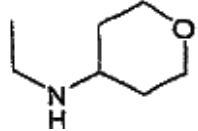
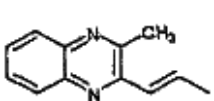
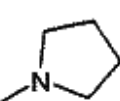
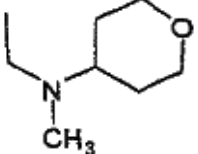
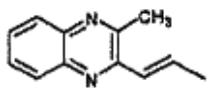
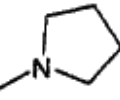
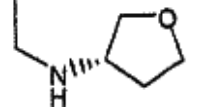
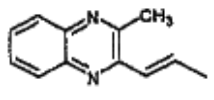
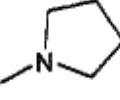
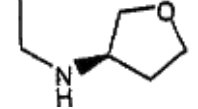
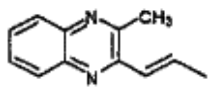
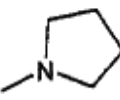
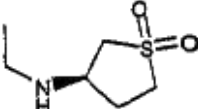
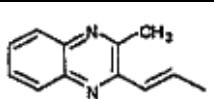
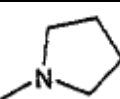
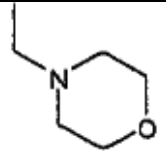
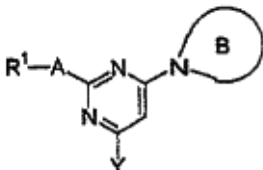
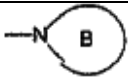
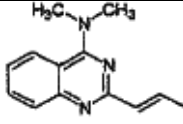
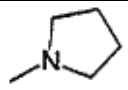
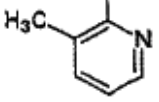
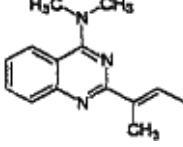
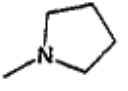
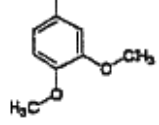
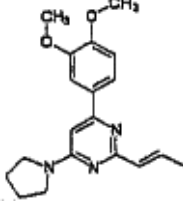
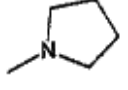
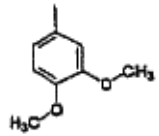
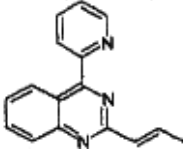
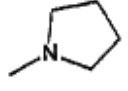
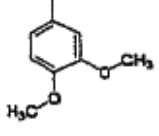
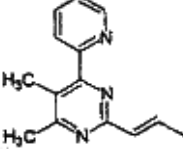
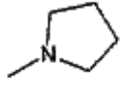
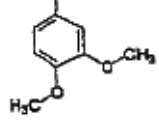
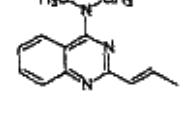
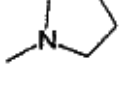
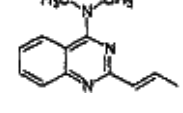
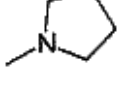
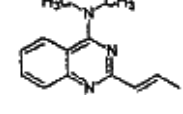
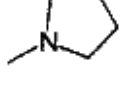
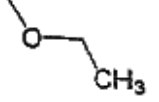
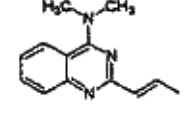
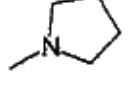
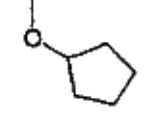
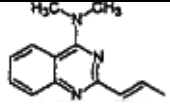
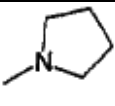
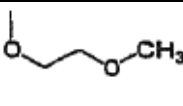
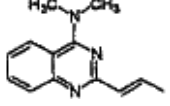
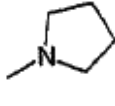
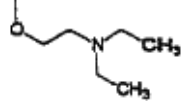
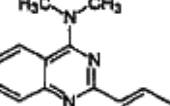
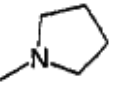
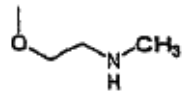
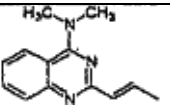
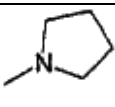
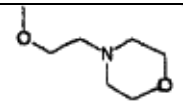
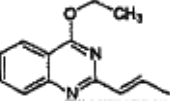
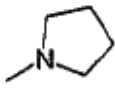
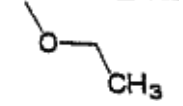
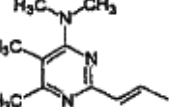
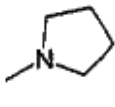
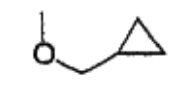
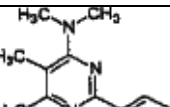
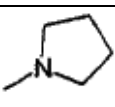
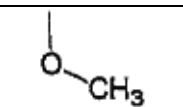
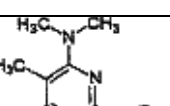
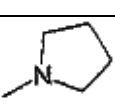
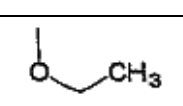
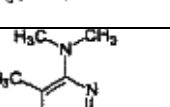
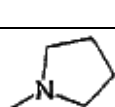
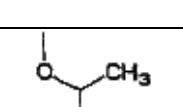
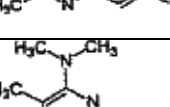
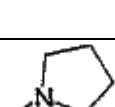
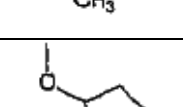
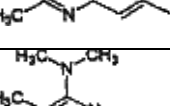
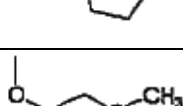
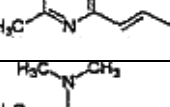
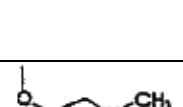
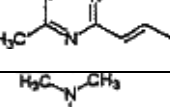
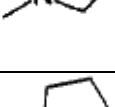
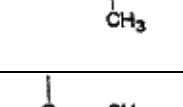
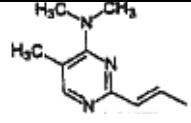
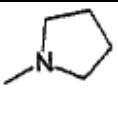
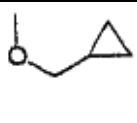
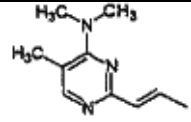
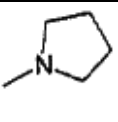
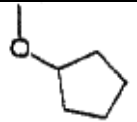
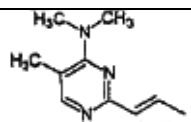
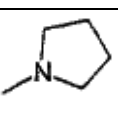
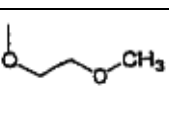
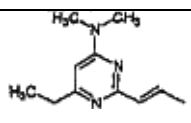
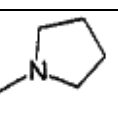
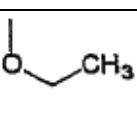
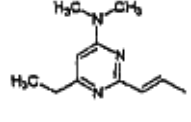
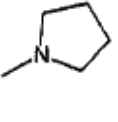
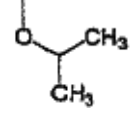
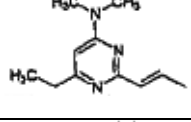
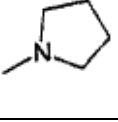
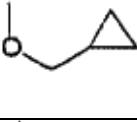
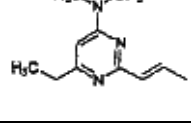
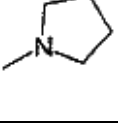
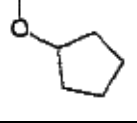
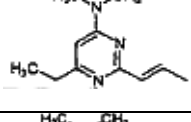
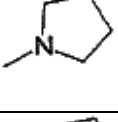
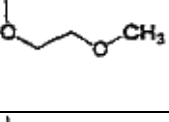
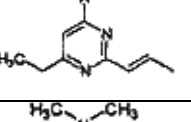
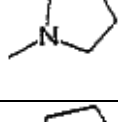
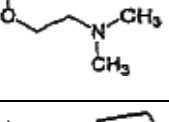
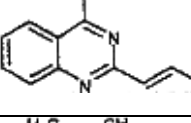
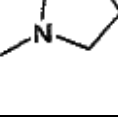
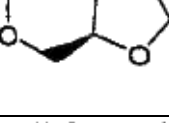
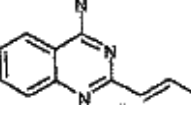
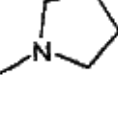
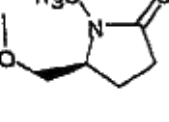
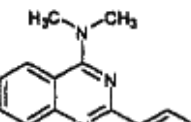
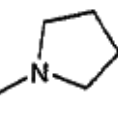
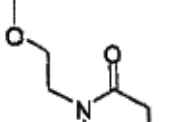
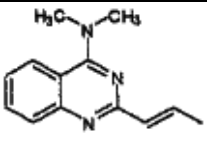
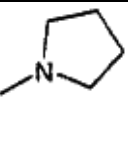
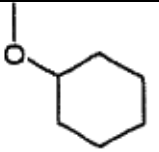
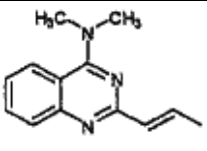
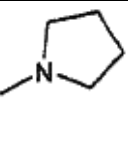
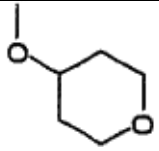
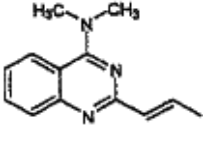
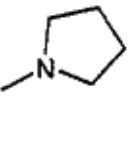
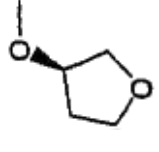
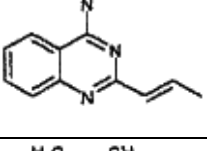
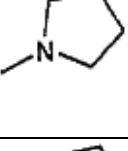
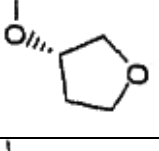
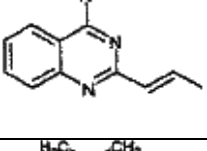
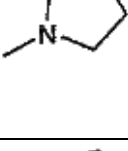
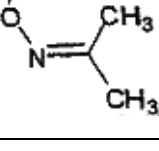
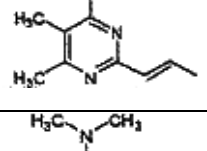
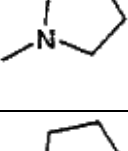
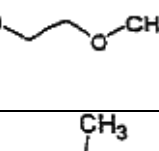
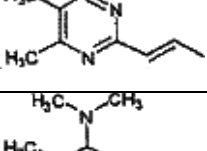
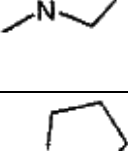
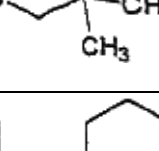
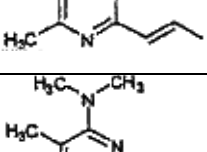
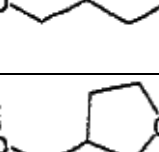
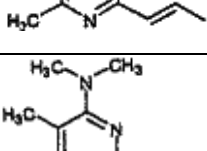
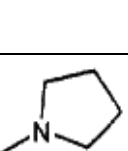
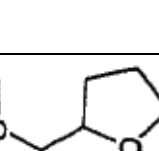
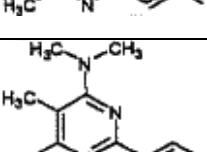
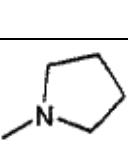
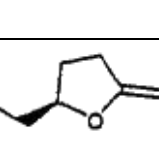
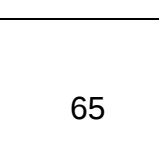
1.264				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 432 [M+H] ⁺
1.265				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 458 [M+H] ⁺
1.266				2HCl	MS-APCI: 419 (M+H)
1.267				5/2 HCl	MS-APCI: 405 (M+H)
1.268				2HCl	MS-APCI: 431 (M+H)
1.269				2HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
1.270				5/2 HCl	MS-APCI: 417 (M+H)
1.271				5/2 HCl	MS-APCI: 417 (M+H)
1.272				5/2 HCl	MS-APCI: 465 (M+H)
1.273				5/2 HCl	MS-APCI: 417 (M+H)

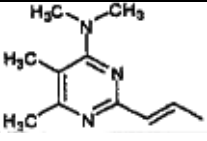
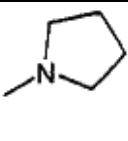
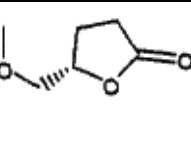
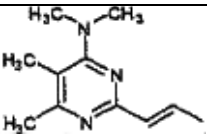
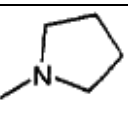
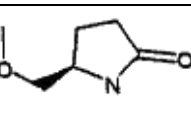
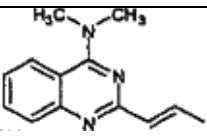
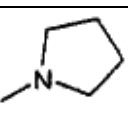
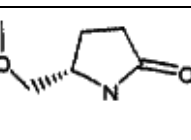
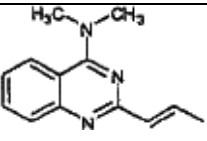
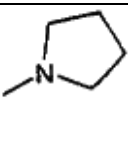
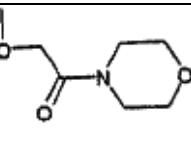
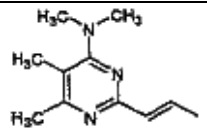
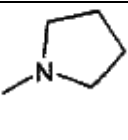
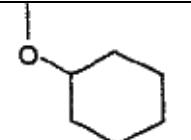
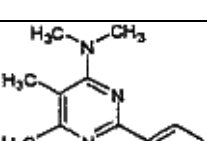
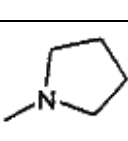
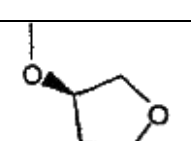
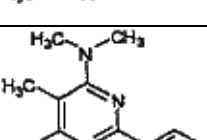
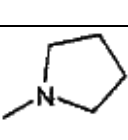
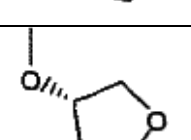
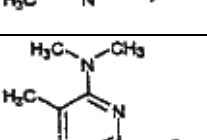
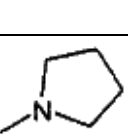
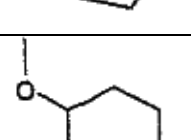
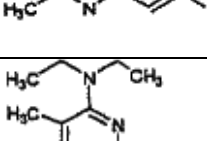
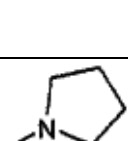
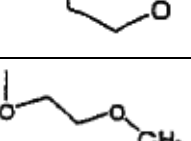
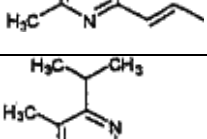
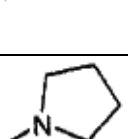
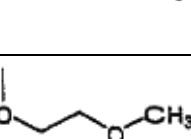
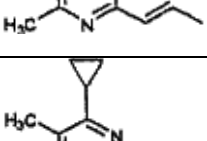
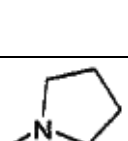
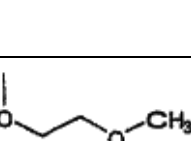
TABLA 4

					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
2.001				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 438 [M+H]⁺
2.002				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 497 [M+H]⁺
2.003				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 595 [M+H]⁺
2.004				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 517 [M+H]⁺
2.005				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 495 [M+H]⁺
2.006				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 363 [M+H]⁺
2.007				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 417 [M+H]⁺
2.008				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 391 [M+H]⁺
2.009				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 431 [M+H]⁺

2.010				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 421 [M+H] ⁺
2.011				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 462 [M+H] ⁺
2.012				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 419 [M+H] ⁺
2.013				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 476 [M+H] ⁺
2.014					MS-APCI (MeOH)-1: 392 [M+H] ⁺
2.015				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 395 [M+H] ⁺
2.016				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 355 [M+H] ⁺
2.017				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 369 [M+H] ⁺
2.018				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 383 [M+H] ⁺
2.019				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 409 [M+H] ⁺
2.020				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 399 [M+H] ⁺
2.021				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 412 [M+H] ⁺
2.022				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 369 [M+H] ⁺

2.023				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 381 [M+H] ⁺
2.024				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 395 [M+H] ⁺
2.025				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 385 [M+H] ⁺
2.026				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 369 [M+H] ⁺
2.027				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 383 [M+H] ⁺
2.028				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 395 [M+H] ⁺
2.029				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 409 [M+H] ⁺
2.030				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 399 [M+H] ⁺
2.031				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 412 [M+H] ⁺
2.032				2HCl	MS-APCI: 447 (M+H)
2.033				2HCl	MS-APCI: 472 (M+H)
2.034				2HCl	MS-APCI: 490 (M+H)

2.035				2HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
2.036				2HCl	MS-APCI: 447 (M+H)
2.037				2HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
2.038				2HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
2.039				2HCl	MS-APCI: 418 (M+H)
2.040				HCl	MS-APCI: 399 (M+H)
2.041				2HCl	MS-APCI: 411 (M+H)
2.042				2HCl	MS-APCI: 437 (M+H)
2.043				2HCl	MS-APCI: 425 (M+H)
2.044				2HCl	MS-APCI: 425 (M+H)
2.045				HCl	MS-APCI: 411 (M+H)

2.046				2HCl	MS-APCI: 439 (M+H)
2.047				HCl	MS-APCI: 438 (M+H)
2.048				2HCl	MS-APCI: 460 (M+H)
2.049				2HCl	MS-APCI: 490 (M+H)
2.050				2HCl	MS-APCI: 423 (M+H)
2.051				2HCl	MS-APCI: 411 (M+H)
2.052				2HCl	MS-APCI: 411 (M+H)
2.053				2HCl	MS-APCI: 425 (M+H)
2.054				2HCl	MS-APCI: 427 (M+H)
2.055				2HCl	MS-APCI: 398 (M+H)
2.056				2HCl	MS-APCI: 396 (M+H)

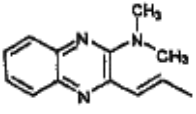
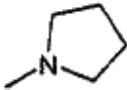
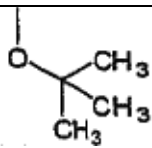
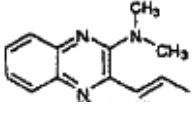
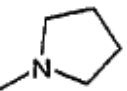
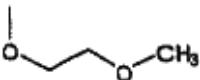
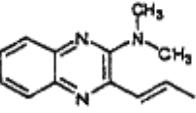
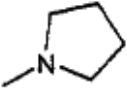
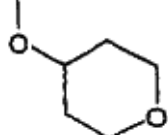
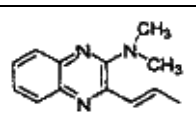
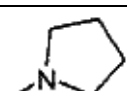
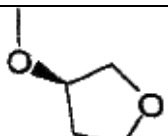
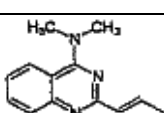
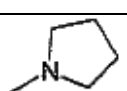
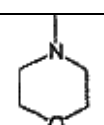
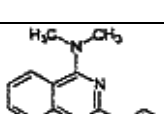
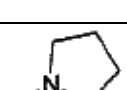
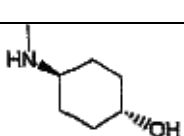
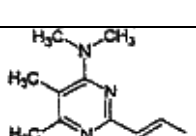
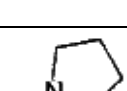
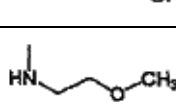
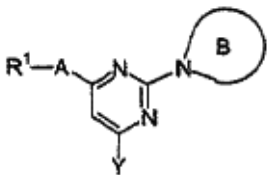
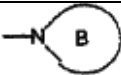
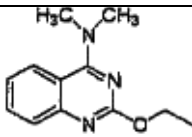
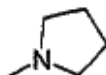
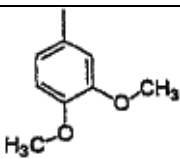
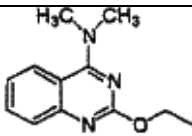
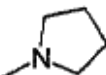
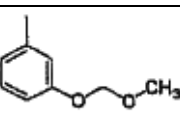
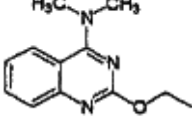
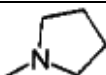
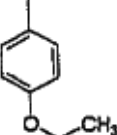
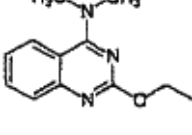
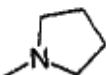
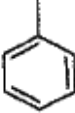
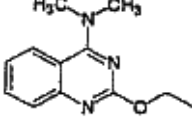
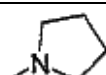
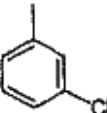
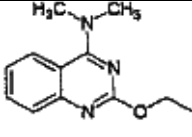
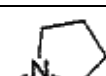
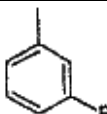
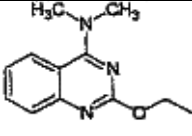
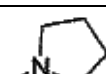
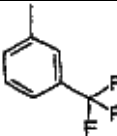
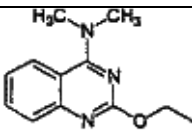
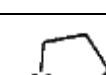
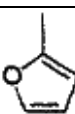
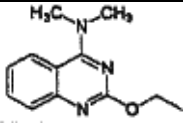
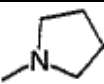
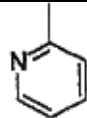
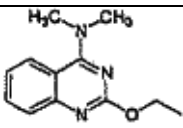
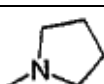
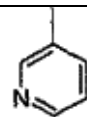
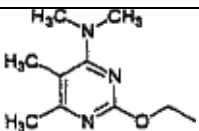
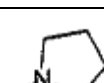
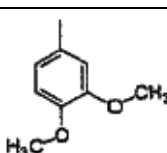
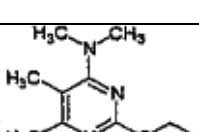
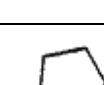
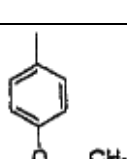
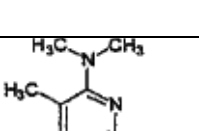
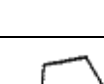
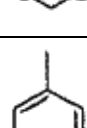
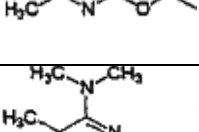
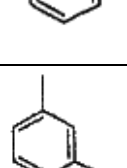
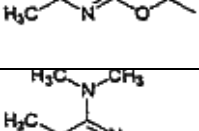
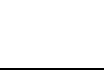
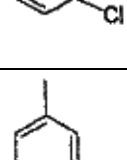
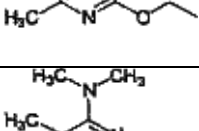
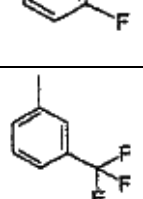
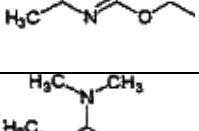
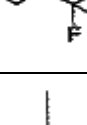
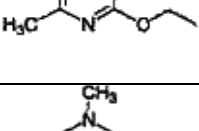
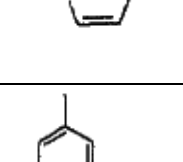
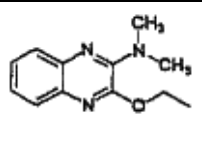
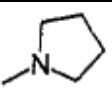
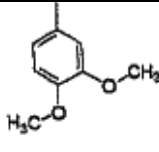
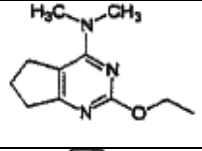
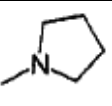
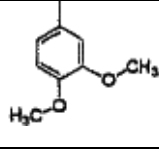
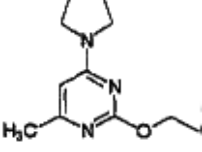
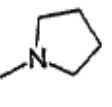
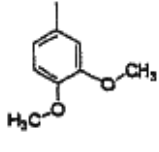
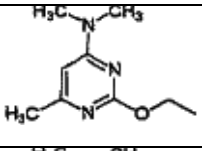
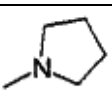
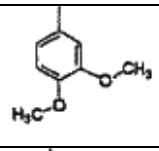
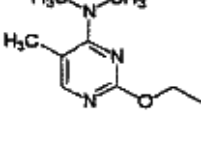
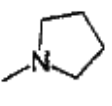
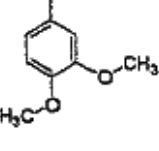
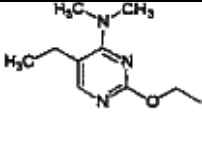
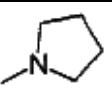
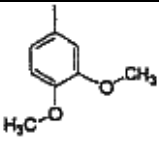
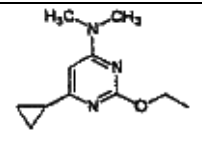
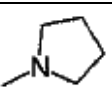
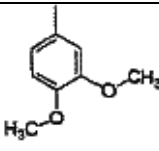
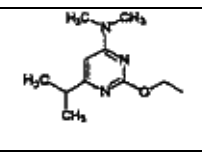
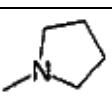
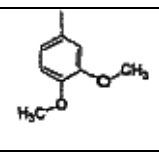
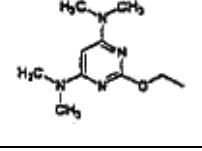
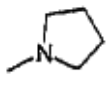
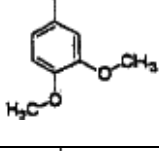
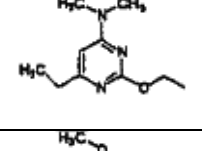
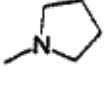
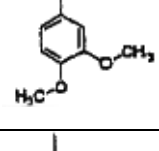
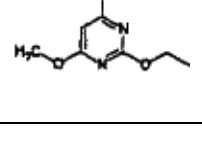
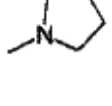
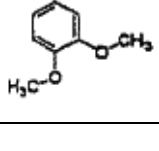
2.057				forma libre	MS-APCI: 419 (M+H)
2.058				2HCl	MS-APCI: 421 (M+H)
2.059				2HCl	MS-APCI: 447 (M+H)
2.060				2HCl	MS-APCI: 433 (M+H)
2.061				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 432 [M+H] ⁺
2.062				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 460 [M+H] ⁺
2.063				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 398 [M+H] ⁺

TABLA 5

					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
3.001				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 487 [M+H]⁺
3.002				forma libre	MS-APCI (MeOH): 487 [M+H]⁺
3.003				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 471 [M+H]⁺
3.004				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 427 [M+H]⁺
3.005				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 461/463 [M+H]⁺
3.006				2HCl	MS-APCI (AcONH₄/MeOH-10 mM)-1: 445 [M+H]⁺
3.007				2HCl	MS-APCI (AcONH₄/MeOH-10 mM)-1: 495 [M+H]⁺
3.008				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 417 [M+H]⁺

3.009				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 428 [M+H] ⁺
3.010				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 428 [M+H] ⁺
3.011				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 465 [M+H] ⁺
3.012				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 449 [M+H] ⁺
3.013				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 405 [M+H] ⁺
3.014				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 439/441 [M+H] ⁺
3.015				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 423 [M+H] ⁺
3.016				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 473 [M+H] ⁺
3.017				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 395 [M+H] ⁺
3.018				3HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 542 [M+H] ⁺

3.019				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 487 [M+H] ⁺
3.020				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 477 [M+H] ⁺
3.021				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 477 [M+H] ⁺
3.022				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 451 [M+H] ⁺
3.023				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 451 [M+H] ⁺
3.024				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 465 [M+H] ⁺
3.025				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 477 [M+H] ⁺
3.026				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 479 [M+H] ⁺
3.027				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 480 [M+H] ⁺
3.028				2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 465 [M+H] ⁺
3.029				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 454 [M+H] ⁺

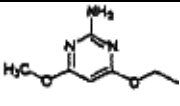
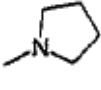
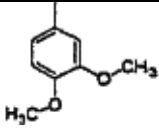
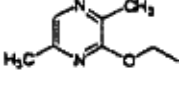
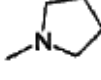
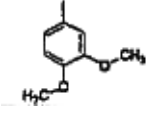
3.030				2HCl	MS-APCI (MeOH)-2: 439 [M+H] ⁺
3.031					MS-APCI (MeOH)-1: 422 [M+H] ⁺

TABLA 6

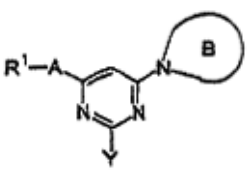
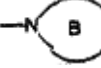
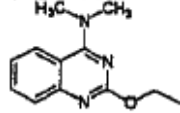
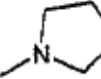
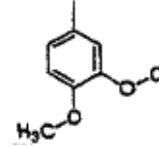
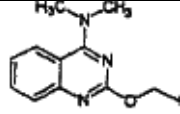
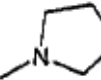
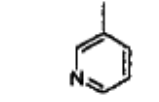
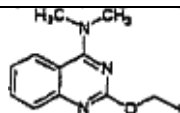
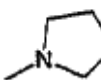
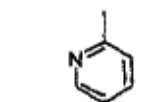
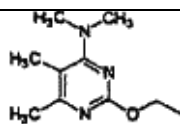
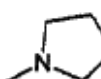
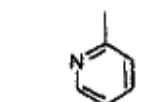
					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
3.032				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 487 [M+H] ⁺
3.033				2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 428 [M+H] ⁺
3.034				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 428 [M+H] ⁺
3.035				3HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 406 [M+H] ⁺

TABLA 7

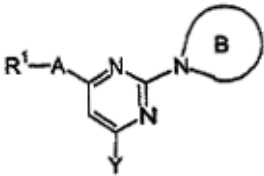
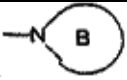
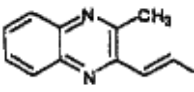
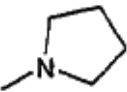
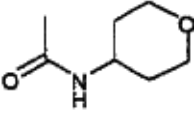
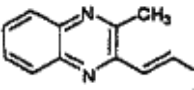
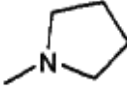
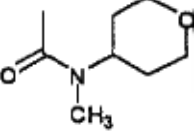
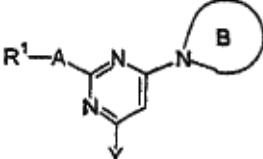
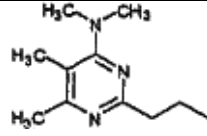
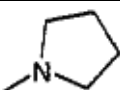
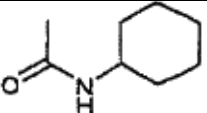
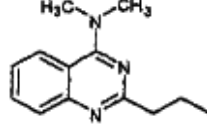
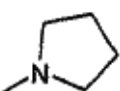
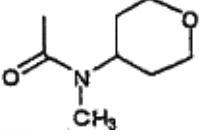
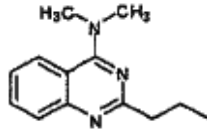
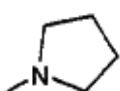
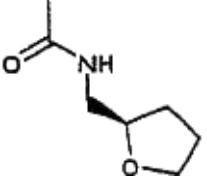
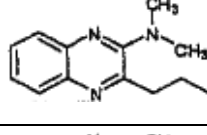
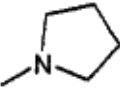
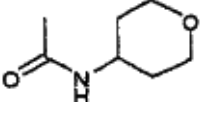
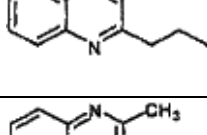
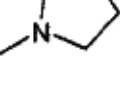
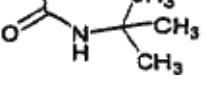
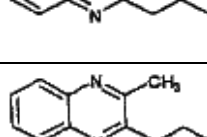
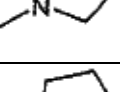
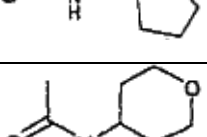
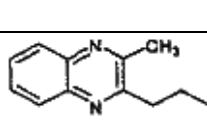
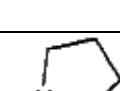
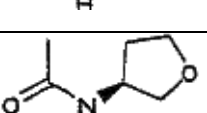
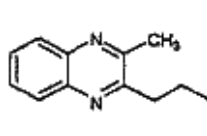
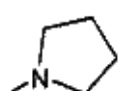
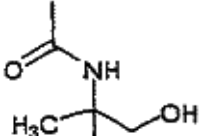
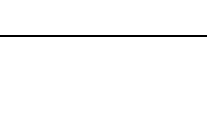
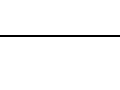
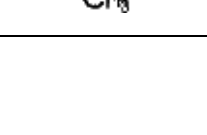
					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
4.001				HCl	MS-APCI: 445 (M+H)
4.002				HCl	MS-APCI: 459 (M+H)

TABLA 8

					
Ejemplo nº	R¹-A-		-Y	Sal	Propiedades físicas, etc.
5.001				2HCl	MS-APCI: 452 (M+H)
5.002				2HCl	MS-APCI: 490 (M+H)
5.003				2HCl	MS-APCI: 476 (M+H)
5.004				forma libre	MS-APCI: 476 (M+H)
5.005				forma libre	MS-APCI : 419 (M+H)
5.006				forma libre	MS-APCI: 447 (M+H)
5.007				2HCl	MS-APCI: 447 (M+H)
5.008				forma libre	MS-APCI: 433 (M+H)
5.009				forma libre	MS-APCI: 435 (M+H)

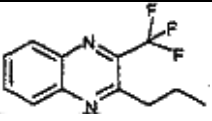
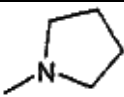
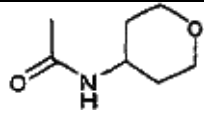
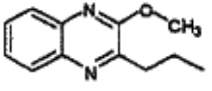
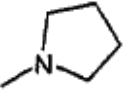
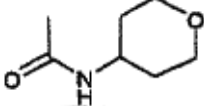
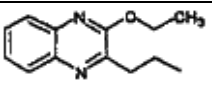
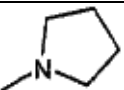
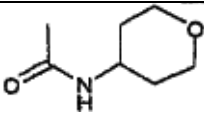
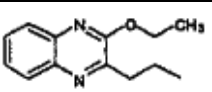
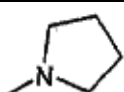
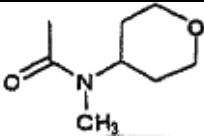
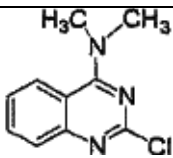
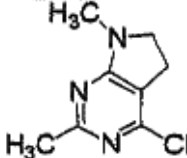
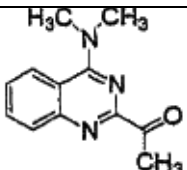
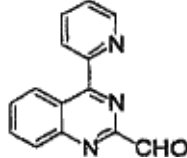
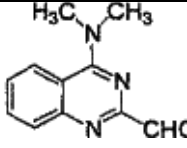
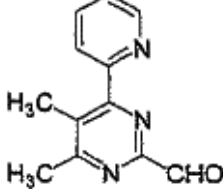
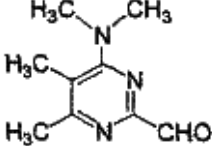
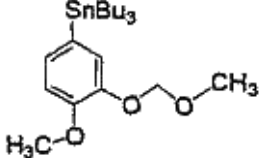
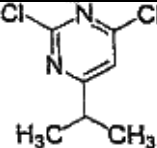
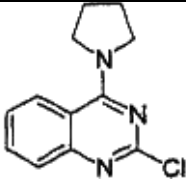
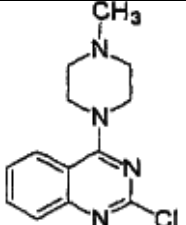
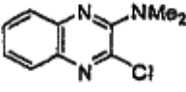
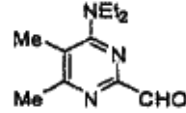
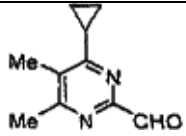
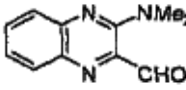
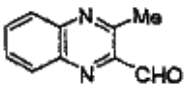
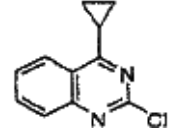
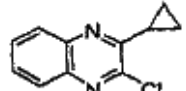
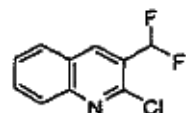
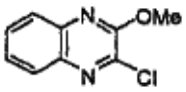
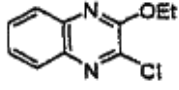
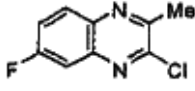
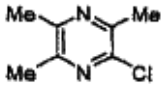
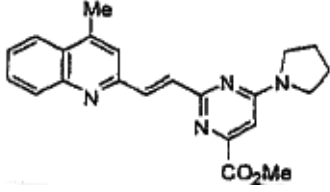
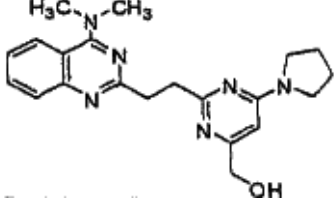
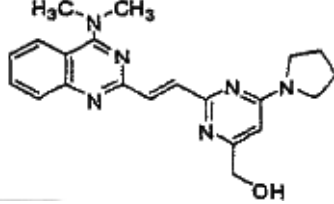
5.010				forma libre	MS-APCI: 501 (M+H)
5.011				HCl	MS-APCI: 463 (M+H)
5.012				forma libre	MS-APCI: 477 (M+H)
5.013				forma libre	MS-APCI: 491 (M+H)

Tabla de ejemplos de referencia

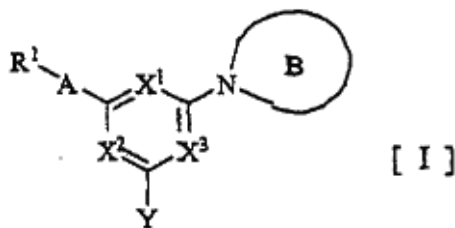
Ejemplo de referencia nº	Fórmula estructural	Sal	Propiedades físicas, etc.
1		forma libre	MS-APCI: 208/210 [M+H] ⁺
2		forma libre	MS-APCI: 184 [M+H] ⁺
3		forma libre	MS-APCI: 216 [M+H] ⁺
4		forma libre	MS-APCI : 236 [M+H] ⁺
5		forma libre	MS-APCI : 202 [M+H] ⁺
6		forma libre	MS-APCI: 214 [M+H] ⁺
7		forma libre	MS-APCI: 180 [M+H] ⁺
8		forma libre	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ 7,22 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,06 (dd, 1H, J=7,9, 1,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J=7,9 Hz), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,59-0,86 (m, 27H)
9		forma libre	RMN- ¹ H (CDCl ₃) δ 7,16 (1H, s), 3,02 (1H, dt, J=7,0, 7,0 Hz), 1,31 (6H, d, J=7,0 Hz)

10		forma libre	MS-APCI: 234/236 [M+H] ⁺
11		forma libre	MS-APCI: 263/265 [M+H] ⁺
12		forma libre	MS (APCI): 208/210 (M+H).
13		forma libre	MS (APCI): 208 (M+H)
14		forma libre	MS (APCI): m/z 177 (M+H)
15		forma libre	P.f. 111-112°C en hexano-éter dietílico. MS (APCI): m/z 204 (M+H)
16		forma libre	MS (APCI): m/z 173 (M+H)
17		forma libre	MS (APCI): m/z 205/207 (M+H)
18		forma libre	MS (APCI): m/z 205/207 (M+H)
19		forma libre	MS (APCI): m/z 214/216 (M+H)
20		forma libre	MS (APCI): m/z 195 (M+H).

21		forma libre	MS (APCI): m/z 09/211 (M+H)
22		forma libre	MS (APCI): m/z 197/199 (M+H).
23		forma libre	MS (APCI): m/z 157/159 (M+H).
24		forma libre	MS (APCI): m/z 375 (M+H).
25		2HCl	MS-APCI (AcONH ₄ /MeOH-10 mM)-1: 379 [M+H] ⁺
26		2HCl	MS-APCI (MeOH)-1: 377 [M+H] ⁺

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula [I]:



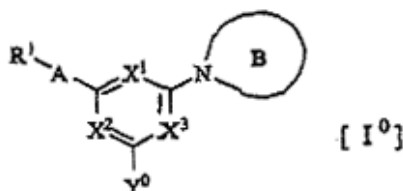
en la que:

- 5 X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o CH, y al menos dos de X^1 , X^2 y X^3 son N;
 A es *-CH=CH-, *-C(Alq)=CH-, *-CH₂-CH₂- o *-O-CH₂- (* es un enlace con R¹);
 Alq es un grupo alquilo C₁₋₆;
 El anillo B es un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;
- 10 R¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar además condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros;
- Y es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (3):
- 15 (1) un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido;
 (2) un aminocarbonilo opcionalmente sustituido;
 (3) un amino-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cuando A es *-CH=CH- o *-C(Alq)=CH-, el doble enlace en A es la forma isómera E.
- 20 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el resto heterocíclico que contiene nitrógeno del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido representado por R¹ se selecciona del grupo que consiste en 2-quinoxalinilo, 2-quinolilo y 2-quinazolinilo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Y es un aminocarbonilo opcionalmente sustituido.
- 25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es *-CH=CH-, *-C(Alq)=CH- o *-CH₂-CH₂-.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es *-CH=CH-.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X^1 y X^2 son independientemente N, X^3 es CH, y A es *-CH=CH-.
- 30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es *-O-CH₂-.
9. Un compuesto seleccionado de
- 2-[(E)-2-[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina;
- 2-[(E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-N-piperidin-1-il-6-pirrolidin-1-ilpirimidina-4-carboxamida;
- 35 2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;
- N-ciclopropil-2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;
- 2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-N-piperidin-1-il-6-pirrolidin-1-ilpirimidina-4-carboxamida;
- N-[(2-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina;
- 40 2-[(E)-2-[4-(ciclohexiloxi)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-2-il]vinil]-N,N-dimetilquinazolin-4-amina;

O-(2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)oxima de acetona;
 (5R)-5-[[2-((E)-2-[4-(dimetilamino)quinazolin-2-il]vinil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)oxi]metil]pirrolidin-2-ona;
 N,N,5,6-tetrametil-2-((E)-2-[4-pirrolidin-1-il-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)pirimidin-2-il]vinil]pirimidin-4-amina; y
 6-[(E)-2-(3-metilquinoxalin-2-il)vinil]-2-pirrolidin-1-il-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-4-carboxamida;

5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula [I⁰]:



en la que:

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente N o CH, y al menos dos de X¹, X² y X³ son N;

10 A es *-CH=CH-, *-C(Alq)=CH-, *-CH₂-CH₂- o *-O-CH₂- (* es un enlace con R¹);

Alq es un grupo alquilo C₁₋₆;

El anillo B es un grupo heterocíclico alifático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

15 R¹ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el que el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno puede estar además condensado con un anillo alifático de 5 a 6 miembros;

Y⁰ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (5):

(1) un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros, monocíclico, opcionalmente sustituido;

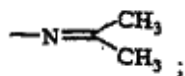
20 (2) un aminocarbonilo opcionalmente sustituido;

(3) un amino-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(4) -O-R²

en el que R² es hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₈, grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros monocíclico, o

25 (5) amino mono o disustituido;



30 con la condición de que cuando Y⁰ es amino mono o disustituido, el resto heterocíclico que contiene nitrógeno de R¹ no es quinoxalinilo o quinolilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el tratamiento o prevención se produce por inhibición de la actividad de la fosfodiesterasa 10.

35 12. Uso del compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno, representado por la fórmula [I⁰] expuesto en la reivindicación 10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo.

40 13. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno de ansiedad, toxicomanía, una enfermedad que comprende como un síntoma una deficiencia cognitiva, trastorno afectivo y episodio afectivo, que comprende el compuesto aromático de anillo de 6 miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula [I⁰] expuesto en la reivindicación 10, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como un principio activo.