(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 480 275**

(51) Int. CI.:

A61P 13/02 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10727154 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2442870**

(54) Título: **Derivados de pirazinooxazepina**

(30) Prioridad:

15.06.2009 JP 2009142673

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2014

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, Doshomachi-4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

SASAKI, SHIGEKAZU;
KUSUMOTO, TOMOKAZU;
NOMURA, IZUMI y
MAEZAKI, HIRONOBU

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazinooxazepina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un derivado de pirazinooxazepina que tiene una acción de activación superior del receptor de serotonina 5-HT_{2C} y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos, etc.

Antecedentes de la invención

El receptor de serotonina 5-HT_{2C} es uno de los receptores del transmisor biológico serotonina, que está distribuido principalmente en el sistema nervioso central y controla muchas funciones fisiológicas in vivo. Un ejemplo representativo es el control del apetito. Se ha demostrado en un estudio usando roedores que la estimulación del receptor de serotonina 5-HT_{2C} central disminuye el comportamiento alimentario, dando como resultado un menor peso corporal. También se ha descrito que en seres humanos también, la administración de un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} suprime el apetito y disminuye el peso corporal (véase el documento de no patente 1). Además, se ha demostrado en un ensayo con ratas que usaba un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} que la estimulación del receptor de serotonina 5-HT_{2C} central suprime comportamientos relacionados con la depresión (véase el documento de no patente 2), y también se ha descrito que es eficaz para muchas enfermedades del sistema nervioso central tales como la ansiedad, etc. (véase el documento de no patente 3). El receptor de serotonina 5-HT_{2C} también es altamente expresado en el núcleo parasimpático y las neuronas motoras en la parte sacra de la médula espinal, y se considera que controla las funciones nerviosas periféricas (véase el documento de no patente 4). Se ha descrito que cuando se administra un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} a ratas, se induce erección del pene (véase el documento de no patente 5), y aumenta la resistencia uretral (véase el documento de patente 1); todas estas acciones se atribuyen a la estimulación del receptor de serotonina 5-HT_{2C} en la parte sacra de la médula espinal. Son probables muchas aplicaciones clínicas para los activadores del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, con particulares expectativas para los fármacos antiobesidad, antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos terapéuticos para la disfunción eréctil masculina, y fármacos terapéuticos para la incontinencia urinaria de esfuerzo y similares.

Además, un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} es útil como un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades causadas por el prolapso de órganos desde la posición normal debido al debilitamiento de los músculos del suelo pélvico, por ejemplo, prolapso de órganos (p. ej., prolapso de órganos pélvicos, prolapso genital, prolapso uterino, prolapso de la vejiga, prolapso rectal, prolapso uretral, hipermovilidad uretral, enteroceles, rectoceles, cistoceles, laceración del cuerpo perineal, hernia del piso pélvico, etc.) (véase el documento de patente 2).

El “prolapso de órganos pélvicos” es una enfermedad en donde la pared anterior de la vagina, la pared posterior de la vagina, el útero, el muñón vaginal después de histerectomía o la vejiga urinaria, descienden y protruyen más allá del orificio vaginal, y además, el prolapso rectal se caracteriza por el síntoma de descenso y protrusión de la zona anal del recto. Además, cistoceles y enteroceles son enfermedades en donde la vejiga y el intestino delgado descienden y protruyen más allá del orificio vaginal (véase, por ejemplo, el documento de no patente 6 y el documento de no patente 7). Dicho descenso se hace claramente visible cuando aumenta la presión abdominal transitoriamente como resultado de esfuerzo o de llevar una carga pesada, y similares. Estas enfermedades son prevalentes en mujeres, y se sabe que son factores de riesgo el parto, la edad y la obesidad, y una de las causas que se sugiere es el debilitamiento de los músculos del suelo pélvico, fascias y tejido conjuntivo perivisceral que soportan los órganos pélvicos incluyendo la vejiga y similares. Los músculos el suelo pélvico son músculos esqueléticos que forman una unidad con la pelvis como una hamaca, que sirve para mantener constantemente algo de contracción y soporte de los órganos en la pelvis desde abajo. En el prolapso de órganos pélvicos, prolapso rectal, cistoceles y enteroceles, el peso de los órganos supuestamente se vuelve insoportable debido al debilitamiento de estos músculos del suelo pélvico, produciendo el descenso de los órganos pélvicos y el recto (véase, por ejemplo, el documento de no patente 6 y el documento de no patente 7); se cree que cuando aumenta particularmente la presión abdominal, la mayor presión se vuelve insoportable y la protrusión se hace más visible. Por otra parte, se ha descrito que cuando aumenta la presión abdominal, se comprime la vejiga urinaria, se refleja por la vejiga urinaria, médula espinal, los músculos del suelo pélvico y la uretra hace que los músculos del suelo pélvico y el esfínter uretral se contraigan para aumentar la presión interna de la uretra, de modo que se previene la incontinencia urinaria (véase, por ejemplo, el documento de no patente 8). Igualmente, tras el aumento de la presión abdominal, los músculos del suelo pélvico se contraen de forma refleja para prevenir no solo la incontinencia urinaria, sino también el descenso de los órganos pélvicos, incluyendo la vejiga, el intestino delgado (véase, por ejemplo, el documento de patente 2). Cuando hay un trastorno en esta ruta refleja o los músculos del suelo pélvico, no se puede obtener suficiente contracción de los músculos del suelo pélvico, y el soporte de los órganos pélvicos incluyendo la vejiga e intestino delgado, es inadecuado. El prolapso de órganos es una enfermedad en donde los órganos del suelo pélvico (tracto urinario, vejiga, útero, intestino delgado, recto y similares) y similares protruyen del orificio vaginal o el orificio rectal al exterior debido a la insuficiente fuerza contráctil de los músculos del suelo pélvico. El prolapso de órganos incluye las formas de prolapso rectal, prolapso uterino, prolapso uretral, cistoceles,

enteroceles y similares, dependiendo del tipo de órgano protruido.

Se conoce un compuesto heterocíclico condensado que tiene una acción de activación del receptor de serotonina 5-HT_{2C} (véase, por ejemplo, los documentos de patentes 3 y 4). Además, se sabe que los compuestos que se unen al receptor de serotonina 5-HT_{2C} son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y similares (p. ej., véase los documentos de patentes 5-9).

Además, también se conocen los compuestos heterocíclicos condensados tales como compuestos de benzodiazepina, compuestos de piridooxazepina y similares (véase, por ejemplo, los documentos de patente 10 y 11).

Técnica anterior

Documentos de patente

documento de patente 1: WO04/096196

documento de patente 2: WO07/132,841

documento de patente 3: WO02/040457

documento de patente 4 : WO08/108445

documento de patente 5: WO02/083863

documento de patente 6: WO03/097636

documento de patente 7: WO04/000829

documento de patente 8: WO04/000830

documento de patente 9: WO02/008178

documento de patente 10: WO04/067008

documento de patente 11: JP-A-2006-056881

Documentos de no patente

documento de no patente 1: *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2006, vol. 15, p. 257-266

documento de no patente 2: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, vol. 286, p. 913-924

documento de no patente 3: *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 2002, vol. 71, p. 533-554

documento de no patente 4: *Neuroscience*, 1999, vol. 92, p. 1523-1537

documento de no patente 5: *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 483, p. 37-43

documento de no patente 6: *Lancet*, 2007, vol. 369, p. 1027-38

documento de no patente 7: *European Urology*, 2007, vol. 51, p. 884-886

documento de no patente 8: *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2004, vol. 287, p. F434-441

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

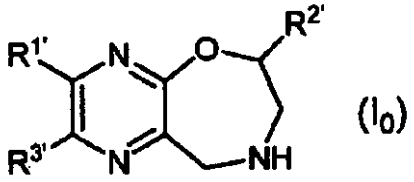
Hay una demanda de desarrollo de un compuesto que tenga una acción de activación del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, que sea útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos y similares, y tenga propiedades superiores en términos de selectividad del receptor, eficacia, duración de la acción, especificidad, toxicidad inferior, y similares.

La presente invención se dirige a proporcionar un derivado de pirazinooxazepina que tiene una acción de activación del receptor de serotonina 5-HT_{2C} y similares, que tiene una estructura química diferente de la de compuestos conocidos (incluyendo los compuestos mencionados antes), y un agente que contiene el derivado de pirazinooxazepina para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades tales como un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos y similares

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios intensivos para intentar resolver los problemas mencionados antes, y han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I_0) o una de sus sales, tiene una acción superior de activación del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, y han hecho estudios adicionales, que han completado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere [1] a un compuesto representado por la fórmula (I_0)



(I_0)

en donde

$R^{1'}$ es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con grupo(s) alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6};

$R^{2'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}; y

$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o una de sus sales [denominado a veces en lo sucesivo compuesto (I_0)];

[2] el compuesto de [1] mencionado antes, en donde $R^{1'}$ es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con grupo(s) alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

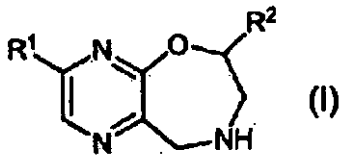
(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6};

[3] un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

o una de sus sales [en lo sucesivo denominado a veces (I)];

[4] el compuesto de [3] mencionado antes, en donde R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6},

o una de sus sales;

[5] el compuesto de [3] mencionado antes, en donde R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi o un grupo ciclopropilo; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

o una de sus sales;

[6] 3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[7] 3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[8] 6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[9] 6-metil-3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[10] N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina o una de sus sales;

[11] 3-(3-etilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[12] 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[13] 3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[14] 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales;

[15] un profármaco del compuesto de uno cualquiera de los [1]-[14] mencionados antes, o una de sus sales;

[16] un medicamento que comprende el compuesto de uno cualquiera de los [1]-[14] mencionados antes, o una de sus sales, o uno de sus profármacos;

[17] el medicamento de [16] mencionado antes, que es un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C};

[18] el medicamento de [16] mencionado antes, que es un profármaco para la profilaxis o tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos;

[19] un método para la profilaxis o tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de uno cualquiera de los [1]-[14] mencionados antes, o una de sus sales, o uno de sus profármacos, al mamífero;

[20] uso del compuesto de cualquiera de los [1]-[14] mencionados antes, o una de sus sales, para la producción de un fármaco para la profilaxis o tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos; y similares.

Efecto de la invención

Puesto que el compuesto (I_0) tiene una acción superior de activación del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, es útil como un fármaco seguro para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad asociada con la serotonina 5-HT_{2C}, por ejemplo, un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos.

Modo para llevar a cabo la invención

La definición de cada símbolo en la fórmula (I_0) se explica con detalle a continuación.

El "grupo alquilo C_{1-6}" en la presente memoria descriptiva significa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo.

El "grupo alcoxi C_{1-6}" en la presente memoria descriptiva significa, salvo que se especifique otra cosa, significa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 1-etilpropiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isohexiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi.

El "grupo cicloalquilo C_{3-6}" en la presente memoria descriptiva significa, salvo que se especifique otra cosa, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo.

El "grupo morfolinilo" del "grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}" para $R^{1'}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los "grupo alquilo C_{1-6}" mencionados antes. El número de los "grupo alquilo C_{1-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y preferiblemente es de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos alquilo C_{1-6}" pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", se prefiere un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo morfolinilo (preferiblemente, un grupo morfolino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo), y son más preferidos un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-metilmorfolino) y un grupo etilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-etilmorfolino).

En otras realizaciones, como el "grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", se prefiere un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}.

El "grupo piperidilo" del "grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}" para $R^{1'}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los "grupo alquilo C_{1-6}" mencionados antes. El número de los "grupos alquilo C_{1-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y preferiblemente es de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos alquilo C_{1-6}", pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", se prefiere un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo), es todavía más preferido metilpiperidino (preferiblemente, 2-metilpiperidino).

En otras realizaciones, como el "grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", se prefiere un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo piperidilo sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6}, y es más preferido un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo).

El "grupo pirrolidinilo" del "grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}" para $R^{1'}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los "grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}". Aquí, los "grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}" son los "grupos alquilo C_{1-6}" mencionados antes opcionalmente sustituidos con cualquier número (preferiblemente, de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, más

preferiblemente 1) de sustituyentes seleccionados de los “grupo alcoxi C_{1-6}” mencionados antes. Cuando están presentes dos o más “grupos alcoxi C_{1-6}”, pueden ser iguales o diferentes.

El número de los “grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}” que puede tener el “grupo pirrolidinilo” no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más “grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con grupo(s) alcoxi C_{1-6}”, pueden ser iguales o diferentes.

Como el “grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}”, se prefiere un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}”, es más preferido un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)”, y son más preferidos metilpirrolidinilo (preferiblemente, 2-metilpirrolidin-1-ilo) y (metoximetil)pirrolidinilo (preferiblemente, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo).

En otra realización, como el “grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}”, se prefiere un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6}, es más preferido un grupo pirrolidinilo sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}”, y es más preferido un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo) opcionalmente sustituidos con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)”.

El “grupo pirrolilo” del “grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}” para $R^{1\prime}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los “grupos alquilo C_{1-6}” mencionados antes. El número de los “grupos alquilo C_{1-6}” no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2). Cuando están presentes uno o más “grupos alquilo C_{1-6}”, pueden ser iguales o diferentes.

Como el “grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}”, se prefiere un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo), y es más preferido dimetilpirrolilo (preferiblemente, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo).

En otras realizaciones, como el “grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}”, se prefiere un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo pirrolilo sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6}, y es todavía más preferido un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo).

El “grupo imidazolilo” del “grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}” para $R^{1\prime}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los “grupo alquilo C_{1-6}” mencionados antes. El número de los “grupos alquilo C_{1-6}” no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más “grupos alquilo C_{1-6}”, pueden ser iguales o diferentes.

Como el “grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}”, se prefiere un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo), y es todavía más preferido metilimidazolilo (preferiblemente, 2-metilimidazol-1-ilo).

En otra realización, como el “grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}”, se prefiere un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, es más preferido un grupo imidazolilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6}, y es más preferido un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo).

El “grupo amino” del “grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de grupo cicloalquilo C_{3-6} y grupo fenilo, y (b) grupo cicloalquilo C_{3-6}” para $R^{1\prime}$, puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) el “grupo alquilo C_{1-6}” mencionado antes opcionalmente sustituido con cualquier número de sustituyentes (preferiblemente, de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) seleccionados del “grupo cicloalquilo C_{3-6}” mencionado antes y un grupo fenilo, y (b) el “grupo cicloalquilo C_{3-6}” mencionado antes. Cuando están presentes dos sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}", se prefiere un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, es más preferido un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo) opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclopropilo) y un grupo fenilo, y (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclobutilo), y son más preferidos un grupo amino, un grupo N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-(1-metilpropil)amino, un grupo N-etil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-ciclopropilmetil-N-metilamino, un grupo N-(1-metiletil)-N-(fenilmetil)amino y un grupo N-ciclobutil-N-metilamino.

En otra realización, como el "grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}", se prefiere el "grupo di(C_{1-6} alquil)amino".

Los ejemplos del "grupo alquilsulfanilo C_{1-6}" para $R^{1\prime}$ incluyen un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo butilsulfanilo, un grupo isobutilsulfanilo, un grupo sec-butilsulfanilo, un grupo terc-butilsulfanilo, un grupo pentilsulfanilo, un grupo isopentilsulfanilo, un grupo neopentilsulfanilo, un grupo 1-etilpropilsulfanilo, grupo hexilsulfanilo, un grupo isohexilsulfanilo, un grupo 1,1-dimetilbutilsulfanilo, un grupo 2,2-dimetilbutilsulfanilo, un grupo 3,3-dimetilbutilsulfanilo, un grupo 2-etilbutilsulfanilo y similares.

Como el "grupo alquilsulfanilo C_{1-6}", se prefiere un grupo alquilsulfanilo C_{1-4}, y es más preferido un grupo isopropilsulfanilo.

El "grupo alcoxi C_{1-6}" del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}" para $R^{1\prime}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados del "grupo cicloalquilo C_{3-6}" mencionado antes. El número de "grupos cicloalquilo C_{3-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos cicloalquilo C_{3-6}", pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}", se prefiere un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6}, es más preferido un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, grupos ciclopropilo), y son más preferidos un grupo ciclopropiletoxi (preferiblemente, grupo 1-ciclopropiletoxi) y un grupo isopropoxi.

Como el "grupo cicloalquilo C_{3-6}" para $R^{1\prime}$, son preferidos un grupo ciclopropilo y un grupo ciclopentilo.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-6}" para $R^{1\prime}$ incluyen un grupo ciclopropenilo (p. ej., un grupo 1-ciclopropen-1-ilo, un grupo 2-ciclopropen-1-ilo), un grupo ciclobutenilo (p. ej., un grupo 1-ciclobuten-1-ilo, un grupo 2-ciclobuten-1-ilo), un grupo ciclopentenilo (p. ej., un grupo 1-ciclopenten-1-ilo, un grupo 2-ciclopenten-1-ilo, un grupo 3-ciclopenten-1-ilo), un grupo ciclohexenilo (p. ej., un grupo 1-ciclohexen-1-ilo, un grupo 2-ciclohexen-1-ilo, un grupo 3-ciclohexen-1-ilo) y similares.

Como el "grupo cicloalquenilo C_{3-6}", se prefiere un grupo ciclopentenilo, y es más preferido un grupo 1-ciclopenten-1-ilo.

$R^{1\prime}$ es preferiblemente

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) "grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}",

(4) un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6},

más preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo (preferiblemente, un grupo morfolino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupo metilo, grupo etilo),

(2) un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo),

(3) un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)”,

(4) un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(5) un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclopropilo) y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un ciclobutilo grupo),

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-4},

(8) un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, grupos ciclopropilo),

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6},

más preferiblemente,

(1) un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-metilmorfolino) o un grupo etilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-etilmorfolino),

(2) metilpiperidino (preferiblemente, 2-metilpiperidino),

(3) metilpirrolidinilo (preferiblemente, 2-metilpirrolidin-1-ilo) o (metoximetil)pirrolidinilo (preferiblemente, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo),

(4) dimetilpirrolilo (preferiblemente, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo),

(5) metilimidazolilo (preferiblemente, 2-metilimidazol-1-ilo),

(6) un grupo amino, un grupo N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-(1-metilpropil)amino, un grupo N-etil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-ciclopropilmetil-N-metilamino, un grupo N-(1-metiletil)-N-(fenilmetil)amino o un grupo N-ciclobutil-N-metilamino,

(7) un grupo isopropilsulfanilo,

(8) un grupo ciclopropiletoxi (preferiblemente, un grupo 1-ciclopropiletoxi) o un grupo isopropoxi,

(9) un grupo ciclopropilo o un grupo ciclopentilo, o

(10) un grupo ciclopentenilo (preferiblemente, un grupo 1-ciclopenten-1-ilo).

En otra realización, $R^{1'}$ es preferiblemente

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido(s) con grupo(s) alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6},

más preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}”,

(4) un grupo pirrolilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un C_{1-6} grupo alquilsulfanilo,

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6},

más preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo, grupos etilo),

(2) un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(3) un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos

alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)",

(4) un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(5) un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclopropilo) y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclobutilo),

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-4},

(8) un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, grupos ciclopropilo),

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}.

Además, en otra realización, $R^{1\prime}$ es preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}.

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}" para $R^{2\prime}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los "grupo alcoxi C_{1-6}" mencionados antes. El número de los "grupos alcoxi C_{1-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos alcoxi C_{1-6}", pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}", se prefiere un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}, es más preferido un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi), y son más preferidos un grupo metilo y un grupo metoximetilo.

$R^{2\prime}$ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}, más preferiblemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi), y más preferiblemente es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoximetilo.

En otra realización, $R^{2\prime}$ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

$R^{3\prime}$ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo se halógeno (preferiblemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo) o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo), más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

Como compuesto (I_0),

se prefiere un compuesto en donde $R^{1\prime}$ es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) "grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}",

(4) un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}

{preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo (preferiblemente, un grupo morfolino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo, grupos etilo),

(2) un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(3) un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)”,

(4) un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(5) un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclopropilo) y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclobutilo),

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-4},

(8) un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, grupos ciclopropilo),

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}

[más preferiblemente,

(1) un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-metilmorfolino) o un grupo etilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-etilmorfolino),

(2) metilpiperidino (preferiblemente, 2-metilpiperidino),

(3) metilpirrolidinilo (preferiblemente, 2-metilpirrolidin-1-ilo) o (metoximetil)pirrolidinilo (preferiblemente, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo),

(4) dimetilpirrolilo (preferiblemente, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo),

(5) metilimidazolilo (preferiblemente, 2-metilimidazol-1-ilo),

(6) un grupo amino, un grupo N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-(1-metilpropil)amino, un grupo N-etil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-ciclopropilmetil-N-metilamino, un grupo N-(1-metiletil)-N-(fenilmetil)amino o un grupo N-ciclobutil-N-metilamino,

(7) un grupo isopropilsulfanilo,

(8) un grupo ciclopropiletoxi (preferiblemente, un grupo 1-ciclopropiletoxi) o un grupo isopropoxi,

(9) un grupo ciclopropilo o un grupo ciclopentilo, o

(10) un grupo ciclopentenilo (preferiblemente, un grupo 1-ciclopenten-1-ilo)]},

$R^{2'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con de 1 a 3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6} {preferiblemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi) [más preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo]}, y

$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} [preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo) o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo)], o una de sus sales.

En otra realización, como compuesto (I_0),

se prefiere un compuesto en donde $R^{1'}$ es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alcoxi(s)C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}

{preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6}”,

(4) un grupo pirrolilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}

[más preferiblemente,

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo, grupos etilo),

(2) un grupo piperidilo (preferiblemente, un grupo piperidino) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(3) un grupo pirrolidinilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolidinilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) “grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo) opcionalmente sustituidos con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi)”,

(4) un grupo pirrolilo (preferiblemente, un grupo 1-pirrolilo) sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(5) un grupo imidazolilo (preferiblemente, un grupo 1-imidazolilo) sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alquilo C_{1-4} (preferiblemente, grupos metilo),

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclopropilo) y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, un grupo ciclobutilo),

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-4},

(8) un grupo alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (preferiblemente, grupos ciclopropilo),

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}]},

$R^{2\prime}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 (preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-6} (preferiblemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (preferiblemente 1) grupos alcoxi C_{1-4} (preferiblemente, grupos metoxi) [más preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo]}, y

$R^{3\prime}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} [preferiblemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (preferiblemente, un átomo de cloro, un átomo de bromo) o un grupo alquilo C_{1-4} (preferiblemente, un grupo metilo)], o una de sus sales.

Como compuesto (I_0), se prefieren los compuestos descritos en los siguientes ejemplos 1-35 o sus sales, y en particular, se prefieren

3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 2),

3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, 3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 5),

6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, (6S)-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 6),

6-metil-3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, (6S)-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 7),

N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina o una de sus sales (Ejemplo 8),

3-(3-etilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, 3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 9),

3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 10),

3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 12), y

3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 13).

En otra realización, además como compuesto (I_0), se prefiere el compuesto (I).

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se explica con detalle a continuación.

El "grupo morfolino" del "grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}" para R^1 puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados del "grupo alquilo C_{1-6}" mencionado antes. El número de los "grupos alquilo C_{1-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos alquilo C_{1-6}", pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", se prefiere un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, y son más preferidos un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (p. ej., un grupo 3-metilmorfolino) y un grupo etilmorfolino (p. ej., un grupo 3-etilmorfolino).

Los ejemplos del "grupo di(alquil C_{1-6})amino" para R^1 incluyen un grupo amino di-sustituido con sustituyentes seleccionados del "grupo alquilo C_{1-6}" mencionado antes. Dos "grupos alquilo C_{1-6}" pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo di(alquil C_{1-6})amino", se prefiere un grupo amino di-sustituido con grupos alquilo C_{1-3} iguales o diferentes (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo), y es más preferido un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino.

Como el "grupo alcoxi C_{1-6}" del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}" para R^1, se prefiere un grupo etoxi, un grupo isopropoxi y similares.

El "grupo alcoxi C_{1-6}" puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados del "grupo cicloalquilo C_{3-6}" mencionados antes. El número de los "grupos cicloalquilo C_{3-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, preferiblemente de 1 a 3 (más preferiblemente 1 o 2, en particular preferiblemente 1). Cuando están presentes dos o más "grupos cicloalquilo C_{3-6}", pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}" para R^1, se prefieren un grupo etoxi y un grupo isopropoxi, que pueden estar respectivamente sustituidos con grupo(s) ciclopropilo, y son más preferidos un grupo 1-ciclopropiletoxi y un grupo isopropoxi.

Como el "grupo cicloalquilo C_{3-6}" para R^1, son preferidos un grupo ciclopropilo y un grupo ciclopentilo.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-6}" para R^1 incluyen un grupo ciclopropenilo (p. ej., un grupo 1-ciclopropen-1-ilo, un grupo 2-ciclopropen-1-ilo), un grupo ciclobutenilo (p. ej., un grupo 1-ciclobuten-1-ilo, un grupo 2-ciclobuten-1-ilo), un grupo ciclopentenilo (p. ej., un grupo 1-ciclopenten-1-ilo, un grupo 2-ciclopenten-1-ilo, un grupo 3-ciclopenten-1-ilo), un grupo ciclohexenilo (p. ej., un grupo 1-ciclohexen-1-ilo, un grupo 2-ciclohexen-1-ilo, un grupo 3-ciclohexen-1-ilo) y similares. Se prefiere un grupo ciclopentenilo, y es más preferido un grupo 1-ciclopenten-1-ilo.

R^1 es preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo amino di-sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-3} (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo); un grupo etoxi o un grupo isopropoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con grupo(s) ciclopropilo; un grupo ciclopropilo; un grupo ciclopentilo; o un grupo ciclopentenilo.

R^1 es más preferiblemente un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-metilmorfolino), un grupo etilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-etilmorfolino), un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo 1-ciclopropiletoxi, un grupo isopropoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclopentenilo (preferiblemente, un grupo 1-ciclopenten-1-ilo).

En otra realización, R^1 es preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}.

R^1 es más preferiblemente un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi o un grupo ciclopropilo.

Como el "grupo alquilo C_{1-6}" para R^2, se prefiere un grupo metilo.

R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Como compuesto (I), se prefiere un compuesto en donde

R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo metilo y un grupo

etilo; un grupo amino di-sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-3} (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo); un grupo etoxi o un grupo isopropoxi, cada una de los cuales está opcionalmente sustituido con grupo(s) ciclopropilo; un grupo ciclopropilo; un grupo ciclopentilo; un grupo ciclopentenilo [preferiblemente, un grupo morfolino, un grupo metilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-metilmorfolino), un grupo etilmorfolino (preferiblemente, un grupo 3-etilmorfolino), un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo 1-ciclopropiletoxi, un grupo isopropoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopentenilo (preferiblemente, un 1-ciclopenten-1-ilo)]; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una de sus sales.

En otra realización, como compuesto (I), se prefiere un compuesto en donde

R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6} [preferiblemente, un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi o un grupo ciclopropilo]; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o una de sus sales.

Como compuesto (I), se prefieren los compuestos de los siguientes ejemplos 1-11 o sus sales, en particular, se prefieren

3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 2),

3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, 3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 5),

6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, (6S)-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 6),

6-metil-3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, (6S)-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 7),

N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina o una de sus sales (Ejemplo 8),

3-(3-etilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (preferiblemente, 3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 9), y

3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 10).

Cuando el compuesto (I_0) o (I) es una sal, los ejemplos de la sal incluyen sal con base inorgánica, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, N,N′-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen sales de arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De estas sales, son preferidas las sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto (I_0) o (I) puede ser cualquiera de hidrato, no hidrato, solvato o no solvato.

Un compuesto marcado con un isótopo (p. ej., ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, etc.) y similares, también está abarcado en los compuestos (I_0) y (I).

Además, también está abarcado un compuesto de intercambio de deuterio del compuesto (I_0) o (I), en donde ^{1}H se

convierte en ^2H (D) en el compuesto (I_0) o (I).

A continuación se explican los métodos de producción de los compuestos (I_0) y (I) de la presente invención.

En cada uno de los siguientes métodos de producción, los compuestos del material de partida y los compuestos intermedios de producción se pueden usar en forma de sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen los similares a las sales de los compuestos (I_0) y (I) mencionados antes, y similares.

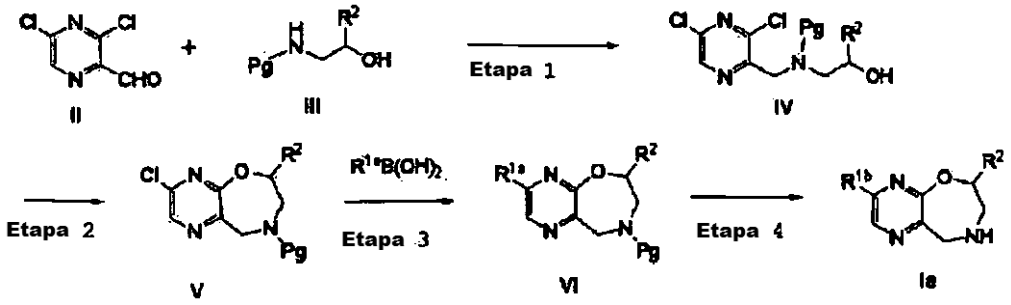
Además, también se puede usar un compuesto intermedio de producción obtenido en cada uno de los métodos de producción, directamente como una mezcla de reacción o como un producto bruto. Sin embargo, se puede aislar o purificar antes de usar de acuerdo con un método conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con disolvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Además, cuando el compuesto de cada fórmula está disponible en el comercio, dicho producto se puede usar como está.

El compuesto (I) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método A, método B, método C, método D, o un método análogo al mismo.

En los compuestos (I), un compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde R^1 es un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}, o una de sus sales (en lo sucesivo denominado a veces compuesto (Ia) y lo mismo se aplica a otras fórmulas), se puede producir, por ejemplo, según el método A mostrado a continuación o un método análogo al mismo.

Método A



en donde Pg es un grupo protector; R^{1a} es un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}; R^{1b} es un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}; y R^2 es como se ha definido antes.

El “grupo protector” para Pg es un grupo protector de amino usado en general para la síntesis de péptidos y similares, que no influye de forma adversa en el avance de la reacción en cada etapa explicada a continuación (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo) y similares, y es preferiblemente un grupo bencilo.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (IV) se produce sometiendo el compuesto (II) y el compuesto (III) a una reacción de aminación reductora.

Aunque esta reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 14, page 370, etc.], en general se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, cuando es necesario en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción. El compuesto (II) se puede producir según un método conocido por sí mismo [el método descrito en *Journal of Organometallic Chemistry*, 1991, vol. 412, (No. 3), page 301] o un método análogo a mismo. El compuesto (III) se puede producir según un método conocido por sí mismo [el método descrito en *Synthetic Communications*, 1994, vol. 24, (No. 10), page 1415] o un método análogo al mismo.

Aunque la cantidad del compuesto (III) que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, en general es de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (II).

Los ejemplos de agente de reducción incluyen reactivos de aluminio (p. ej., hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al), alano (AlH_3), etc.), reactivos de boro (p. ej., borano (BH_3), 9-borabiciclo[3.3,1]nonano (9-BBN), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$), triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), etc.) y similares. De estos se prefieren el borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

Aunque la cantidad del gente reductor que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de

reacción, en general es de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (II).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, terc-butanol, etc.), hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), ácidos carboxílicos (p. ej., ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −80ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente de aproximadamente −80ºC a aproximadamente 100ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 24 h.

El compuesto (IV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (IV) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (V) se produce sometiendo el compuesto (IV) a una reacción de cierre de anillo intramolecular. Aunque la reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por si mismo, en general se lleva a cabo en presencia de una base, cuando es necesario en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren los hidruros de metales tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.; y similares.

Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, en general es de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (IV).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente −20ºC a aproximadamente 100ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (IV), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 24 h.

El compuesto (V) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (VI) se produce sometiendo el compuesto (V) y un compuesto representado por la fórmula: R^{1a}—$B(OH)_2$ en donde R^{1a} es como se ha definido antes, o una de sus sales (en lo sucesivo abreviado a veces como R^{1a}—$B(OH)_2$) a una reacción de acoplamiento.

Esta reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, page 2457, etc.] y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un

catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de R^{1a}—$B(OH)_2$ que se usa es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Como catalizador de metal de transición se pueden usar catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, etc.), catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando es necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina, triciclopropilfosfina, etc.), y se puede usar un óxido de metal (p. ej., óxido de cobre, óxido de plata, etc.) y similares como un cocatalizador.

Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se va a usar varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 0,1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (V). La cantidad del ligando que se va a usar es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (V). La cantidad del cocatalizador que se va a usar es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales alcalinos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, etc.; y similares.

La cantidad de base que se va a usar es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), agua y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 16 h.

El compuesto (VI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (VI) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (Ia) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (VI).

El grupo protector se puede eliminar por una reacción conocida por sí misma como un método de eliminación de grupo protector o un método análogo al mismo.

Por ejemplo, cuando Pg es un grupo bencilo, el grupo protector se puede eliminar por una reacción de hidrogenación catalítica. La reacción de hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo en general en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción. Cuando R^{1a} es un grupo cicloalquenilo C_{3-6}, se reduce a un grupo cicloalquilo C_{3-6} por la reacción de hidrogenación catalítica.

Los ejemplos del catalizador incluyen paladios (p. ej., paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, óxido de paladio, etc.), níqueles (p. ej., catalizador de níquel desarrollado, etc.), platinos (p. ej., óxido de platino, platino-carbono, etc.), rodios (p. ej., rodio-carbono, etc.) y similares.

La cantidad del catalizador que se va a usar es en general de aproximadamente 0,001- aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01- aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (VI).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol,

etanol, propanol, butanol, etc.), hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ácidos carboxílicos (p. ej., ácido acético, etc.), agua y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La presión de hidrógeno a la que se lleva a cabo la reacción, en general es de aproximadamente 1 atm - aproximadamente 50 atm, preferiblemente aproximadamente 1 atm - aproximadamente 10 atm.

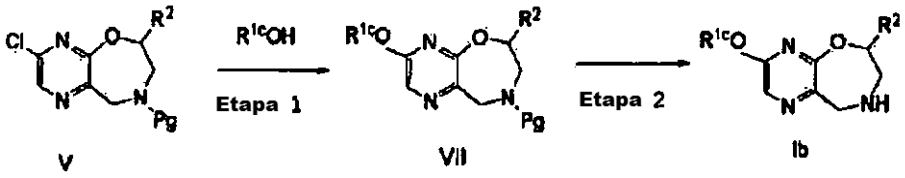
La temperatura de reacción es en general de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC, preferiblemente aproximadamente 20ºC a aproximadamente 100ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 5 min - aproximadamente 72 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 40 h.

El compuesto (Ia) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

En los compuestos (I), el compuesto (Ib) en donde R^1 es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6} se puede producir, por ejemplo, según el método B mostrado a continuación, o un método análogo al mismo.

Método B



en donde R^{1c} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (V) obtenido en el método A, etapas 1 y 2, mencionado antes, se convierte en el compuesto (VII) sometiéndolo a una reacción de sustitución, usando un compuesto representado por la fórmula: $R^{1c}OH$ en donde R^{1c} es como se ha definido antes (en lo sucesivo abreviado a veces como $R^{1c}OH$).

Esta etapa se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en *J. Am. Soc. Chem.*, 1997, vol. 119, page 3395, etc.] y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de $R^{1c}OH$ que se va a usar es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Como el catalizador de metal de transición se pueden usar, por ejemplo, catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2,2′-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftilo, 2,2′-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1′-binaftilo, 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenilo, trifenilfosfina, tri-terc-butilfosfina y similares).

Aunque la cantidad del metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de catalizador, en general es de aproximadamente 0,0001- aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01- aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (V). La cantidad del ligando que se usa en general es de aproximadamente 0,0001- aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01- aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros metálicos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren los hidruros de metales tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.; y similares.

La cantidad de base que se va a usar es en general de aproximadamente 0,1- aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 - aproximadamente 16 h.

El compuesto (VII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (VII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

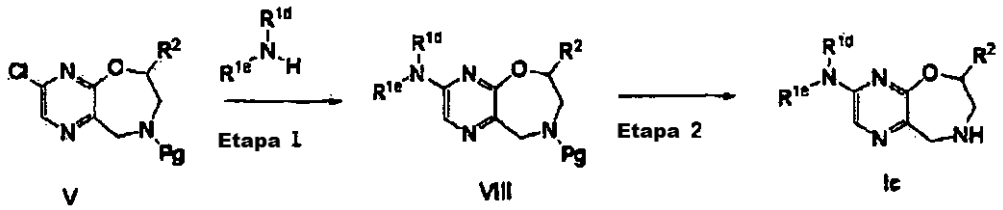
Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (Ib) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (VII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4, mencionado antes.

El compuesto (Ib) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

En el compuesto (I), el compuesto (Ic) en donde R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, o el compuesto (Ic) en donde R^1 es un grupo di(alquil C_{1-6})amino se puede producir, por ejemplo, según el método C mostrado a continuación, o un método análogo al mismo.

Método C



en donde R^{1d} y R^{1e} son iguales o diferentes, y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6}, o R^{1d} y R^{1e} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}; y otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (VIII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (V) obtenido en el método A, etapas 1 y 2 mencionado antes, con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1d}R^{1e}NH$ en donde cada símbolo es como se ha definido antes, o una de sus sales (en lo sucesivo abreviado a veces como $R^{1d}R^{1e}NH$). Esta reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, vol. 125, page 6653 o *J. Org. Chem.*, 2000, vol. 65, page 1174, etc.], y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de $R^{1d}R^{1e}NH$ que se usa es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), etc.), catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenilo, trifenilfosfina, (R)-(−)-1-[(S)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-terc-butilfosfina, tri-terc-butilfosfina, etc.).

Aunque la cantidad de catalizador de metal de transición que se usa varía dependiendo de su tipo, es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol -

aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (V). La cantidad del ligando que se usa es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metales alcalinos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, etc.; y similares.

La cantidad de base que se usa es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (V).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 16 h.

El compuesto (VIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (VIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

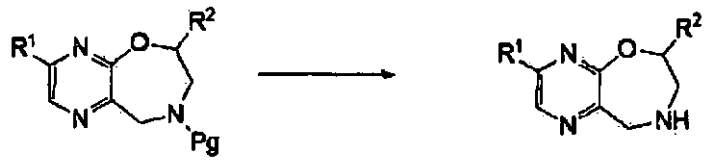
Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (Ic) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (VIII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 mencionado antes.

El compuesto (Ic) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, según el método D mostrado a continuación o un método análogo al mismo.

Método D



IX I

en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

En este método, el compuesto (I) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (IX).

La eliminación del grupo protector en el método se puede llevar a cabo según una reacción conocida por sí misma como un método de eliminación de grupo protector o un método análogo al mismo.

Cuando Pg es un grupo bencilo, los ejemplos del método de eliminación del grupo protector incluyen un método de tratamiento con haluro de ácido y similares. Como el haluro de ácido se pueden usar cloroformiato de 1-cloroetilo, cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo, cloroformiato de β-trimetilsililetilo y similares. De estos, se usa preferiblemente el cloroformiato de 1-cloroetilo. Cuando R^1 es un grupo cicloalquenilo C_{3-6}, la desprotección se puede llevar a cabo sin reducción del cicloalquenilo por este método.

Cuando se usa el cloroformiato de 1-cloroetilo, la cantidad del mismo que se usa es en general de aproximadamente 1 - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (IX). La reacción se puede llevar a cabo en general en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno y similares), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo y similares), éteres (p. ej., éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (p. ej., acetato de etilo y similares), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida y similares), nitrilos (p. ej., acetonitrilo y similares) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −80ºC a aproximadamente 150ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 100ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 5 min - aproximadamente 72 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 20 h.

Cuando se usa el cloroformiato de 1-cloroetilo, el compuesto (IX) se hace reaccionar con el cloroformiato de 1-cloroetilo y el compuesto resultante se trata con alcoholes (p. ej., metanol, etanol y similares), una disolución acuosa (p. ej., disolución acuosa de hidróxido de sodio y similares) o agua, de modo que se puede obtener el compuesto (I).

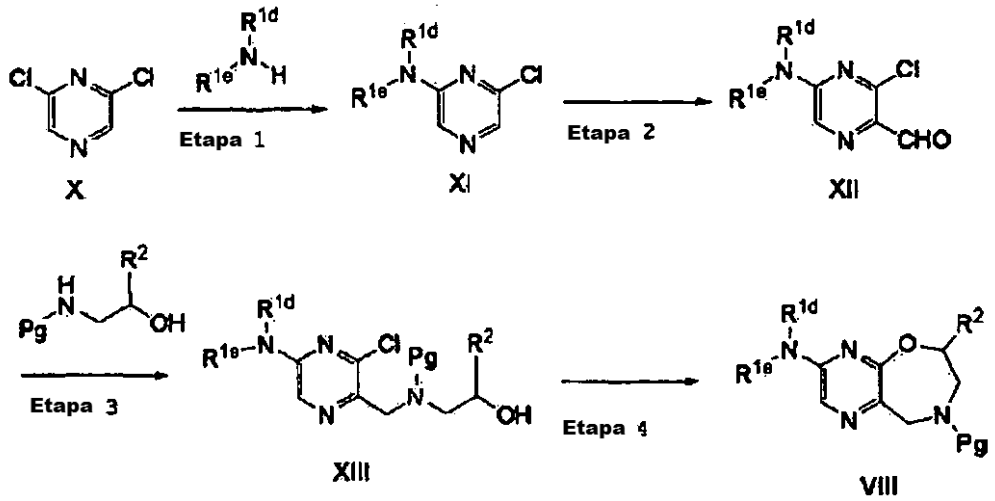
La temperatura de reacción es en general de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC, preferiblemente de aproximadamente 5ºC a aproximadamente 100ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 5 min - aproximadamente 24 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 5 h.

El compuesto así obtenido (I) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (VIII) en el método C también se puede producir usando el siguiente método E o un método análogo al mismo.

Método E.



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XI) se produce haciendo reaccionar el compuesto (X) con $R^{1d}R^{1e}NH$. Esta reacción en general se lleva a cabo en presencia de una base y cuando es necesario en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de $R^{1d}R^{1e}NH$ que se va a usar es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol de compuesto (X).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metales alcalinos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de

potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.) y similares. De estos, se prefieren los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

Aunque la cantidad de base que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (X).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (X), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

El compuesto (XI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XI) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XII) se produce sometiendo el compuesto (XI) a una reacción de formilación.

La reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110, etc.], y en general se lleva a cabo usando un complejo de Vilsmeier que se puede preparar a partir de formamida (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, etc.), y un reactivo halogenado (p. ej., cloruro de fosforilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, complejo de bromo y trifenilfosfina, etc.) y similares y, cuando es necesario, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Aunque la cantidad de la formamida que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XI). Alternativamente, la formamida se puede usar como un disolvente.

Aunque la cantidad del reactivo halogenado que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XI).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), formamidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, etc.) y similares.

Para la preparación de un complejo de Vilsmeier, la temperatura de reacción usada es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 50ºC, preferiblemente de aproximadamente −20ºC a aproximadamente 10ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 10 h, preferiblemente aproximadamente 0,2 h - aproximadamente 1 h.

En la reacción con un complejo de Vilsmeier y el compuesto (XI), la temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (XI), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

El compuesto (XII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XIII) se produce a partir del compuesto (XII). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 1 mencionado antes, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 4

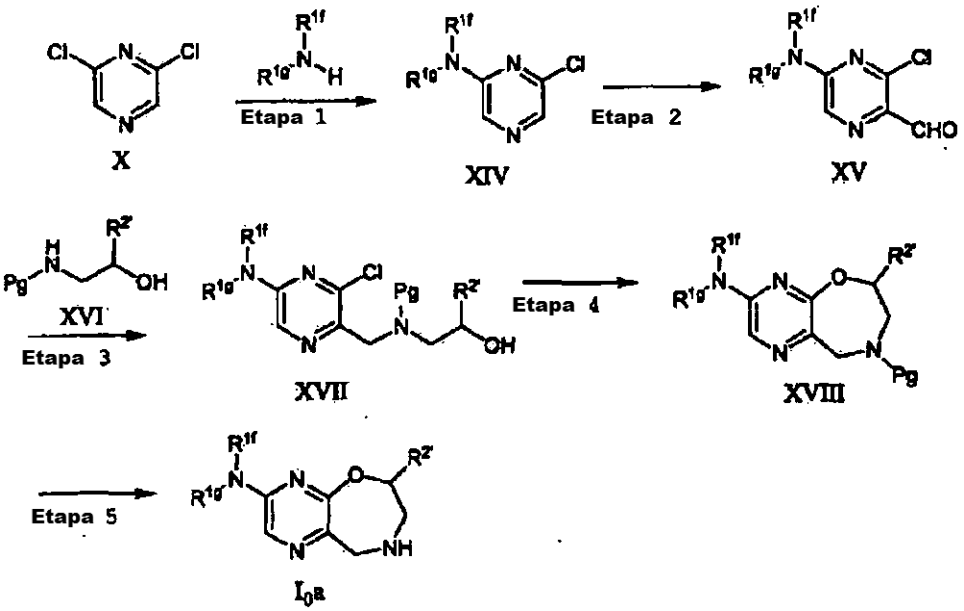
En esta etapa, el compuesto (VIII) se produce a partir del compuesto (XIII). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 2 mencionado antes, o un método análogo al mismo.

El compuesto (VIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (VIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

A continuación, se explican los métodos de producción del compuesto (I_0) de la presente invención.

El compuesto (I_0) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, según el siguiente método F, método G, método H, método I, método J, método K, método L, método M o método N, o un método análogo al mismo. Los compuestos (I_0a), (I_0b), (I_0c), (I_0d), (I_0e), (I_0f), (I_0g), (I_0h), (I_0i), (I_0j) y (I_0k) obtenidos por los respectivos métodos de producción están abarcados en el compuesto (I_0).

Método F



en donde R^{1f} y R^{1g} son iguales o diferentes y cada uno es (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, o (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o R^{1f} y R^{1g} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, o un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XIV) se produce haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1f}R^{1g}NH$ o una de sus sales (en lo sucesivo abreviado a veces como $R^{1f}R^{1g}NH$). Esta

reacción se lleva a cabo en general en presencia de una base y, cuando es necesario, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

$R^{1f}R^{1g}NH$ puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede producir a partir de los compuestos de partida correspondientes aplicando un medio conocido por sí mismo.

La cantidad de $R^{1f}R^{1g}NH$ que se usa es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (X).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.) y similares. De estos, se prefieren los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (X).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de $R^{1f}R^{1g}NH$, la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

El compuesto (XIV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XIV) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XV) se produce sometiendo el compuesto (XIV) a una reacción de formilación.

La reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, page 110, etc.], y en general se lleva a cabo usando un complejo de Vilsmeier que se puede preparar a partir de formamida (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, etc.), y un reactivo halogenado (p. ej., cloruro de fosforilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, complejo de bromo y trifenilfosfina, etc.) y similares y, cuando es necesario, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Aunque la cantidad de formamida que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XIV). Alternativamente, la formamida se puede usar como un disolvente.

Aunque la cantidad del reactivo halogenado que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XIV).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), formamidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, etc.) y similares.

Para la preparación de un complejo de Vilsmeier, la temperatura de reacción usada es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 50ºC, preferiblemente de aproximadamente −20ºC a aproximadamente 10ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 10 h, preferiblemente aproximadamente 0,2 h - aproximadamente 1 h.

En la reacción con un complejo de Vilsmeier y el compuesto (XIV), la temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (XIV), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

El compuesto (XV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XV) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XVII) se produce a partir del compuesto (XV) y el compuesto (XVI). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 1 mencionado antes, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XVII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XVII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XVIII) se produce a partir del compuesto (XVII). Esta reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 2 mencionado antes, o un método análogo al mismo.

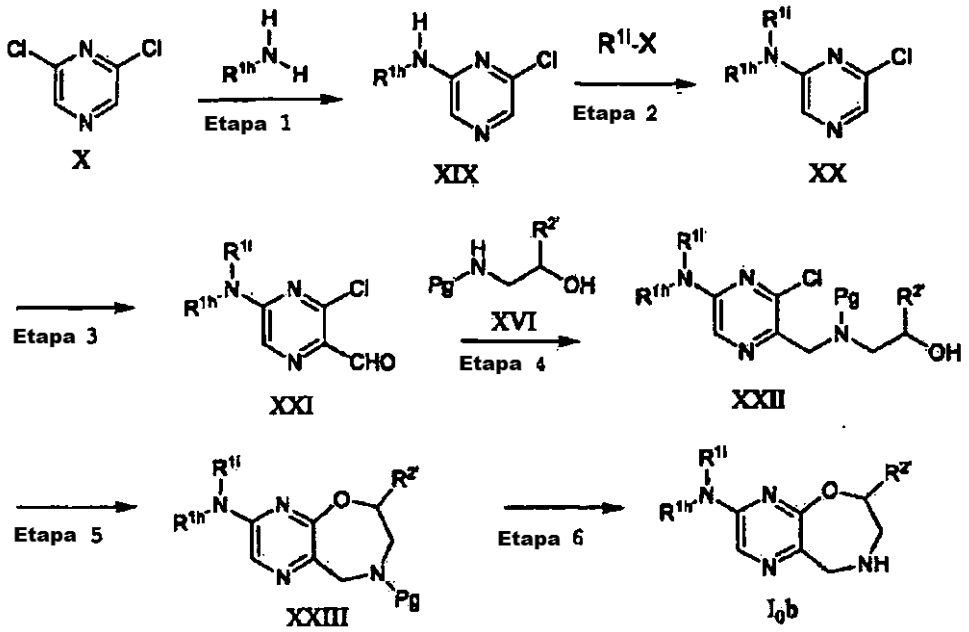
El compuesto (XVIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XVIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 5

En esta etapa, el compuesto (I_0a) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XVIII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 mencionado antes.

El compuesto así obtenido (I_0a) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método G



en donde R^{1h} es (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, o (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}; R^{1i} es un grupo alquilo C_{1-6}; X son átomos de halógeno tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XIX) se produce haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1b}NH_2$ o una de sus sales. Esta etapa se puede llevar a cabo según el método F, etapa 1 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XIX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XIX) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XX) se produce sometiendo el compuesto (XIX) a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo según un método convencional en presencia de una base y haluro de alquilo representado por la fórmula: R^{1i}-X (en lo sucesivo abreviado R^{1i}-X), en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), reactivos de litio orgánicos (p. ej., n-butil-litio, terc-butil-litio, metil-litio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares.

R^{1i}-X puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede producir a partir de los compuestos de partida correspondientes aplicando un medio conocido por sí mismo.

La cantidad de cada uno de la base y R^{1i}-X que se va a usar es aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XIX).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como

dimetilsulfóxido y similares, hexano, etc.; y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −78ºC a aproximadamente 250ºC, preferiblemente −78ºC - 120ºC El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 24 h.

El compuesto (XX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XX) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXI) se produce sometiendo el compuesto (XX) a formilación. Esta etapa se puede llevar a cabo según el método F, etapa 2 antes mencionado, o un método análogo al mismo. El compuesto (XXI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXI) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XXII) se produce sometiendo el compuesto (XXI) y el compuesto (XVI) a una reacción de aminación reductora. Esta etapa se puede llevar a cabo según el método A, etapa 1 antes mencionado, o un método análogo al mismo. El compuesto (XXII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 5

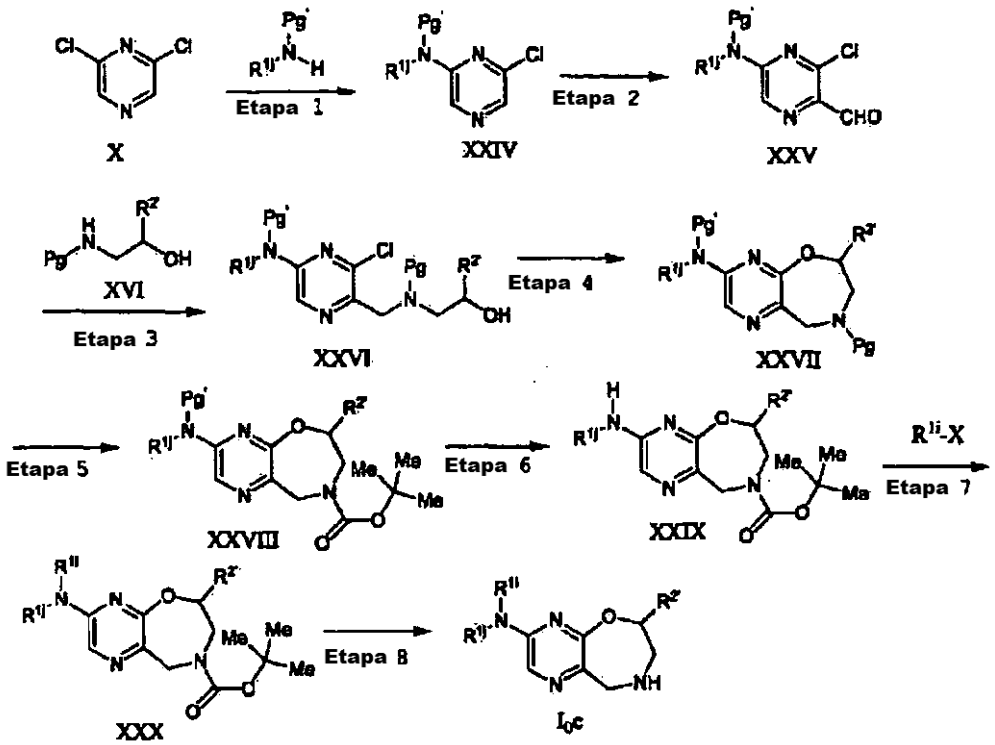
En esta etapa, el compuesto (XXIII) se produce a partir del compuesto (XXII). Esta etapa se puede llevar a cabo según el método A, etapa 2 antes mencionado, o un método análogo al mismo. El compuesto (XXIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 6

En esta etapa, el compuesto (I_0b) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXIII). Esta etapa se puede llevar a cabo según el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto así obtenido (I_0b) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método H



en donde R^{1j} es un grupo alquilo C_{1-6}; Pg′ es un grupo protector; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Los ejemplos del “grupo protector” para Pg’ incluyen un grupo protector de amino usado en general para la síntesis de péptidos y similares, que no influye de forma adversa en el avance de la reacción en cada etapa explicada a continuación (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo) y similares, dando preferencia a un grupo bencilo.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXIV) se produce haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: R^{1j}PgNH o una de sus sales. Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método F, etapa 1 antes mencionado.

El compuesto así obtenido (XXIV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XXV) se produce sometiendo el compuesto (XXIV) a una reacción de formilación. Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método F, etapa 2 antes mencionado.

El compuesto (XXV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXVI) se produce a partir del compuesto (XXV) y el compuesto (XVI). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 1 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XXVI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XXVII) se produce a partir del compuesto (XXVI). La reacción se puede llevar a cabo

según el método A, etapa 2 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto así obtenido (XXVII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 5

En esta etapa, el grupo protector (Pg) se elimina del compuesto (XXVII), y se introduce un grupo terc-butoxicarbonilo en el mismo, de modo que se obtiene el compuesto (XXVIII). En esta etapa, se elimina el grupo protector (Pg) de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado, y se puede introducir un grupo terc-butoxicarbonilo según un método conocido.

La reacción de terc-butoxicarbonilación se lleva a cabo según un método convencional y usando dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La cantidad de base que se usa es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 20 mol, preferiblemente, aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXVII).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen éteres tal como tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido, etc.; y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 250ºC; preferiblemente 0ºC-120ºC El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 24 h.

El compuesto (XXVIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 6

En esta etapa, el compuesto (XXIX) se obtiene eliminando el grupo protector (Pg′) del compuesto (XXVIII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto (XXIX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 7

En esta etapa, el compuesto (XXIX) se somete a una reacción de alquilación y se convierte en el compuesto (XXX). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método G, etapa 2 antes mencionado.

El compuesto (XXX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 8

En esta etapa, el compuesto (I_0c) se produce eliminando el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto (XXX). Aunque la reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo, en general se lleva a cabo por reacción con un ácido en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

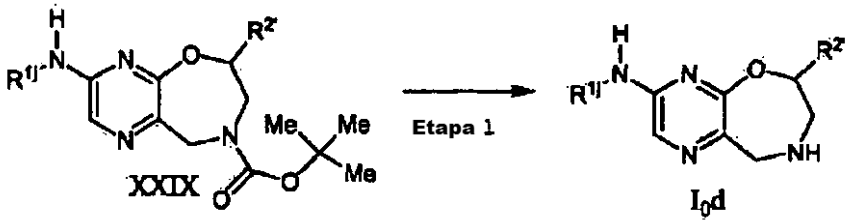
Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de hidrógeno y similares. La cantidad del ácido que se usa es de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 200 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 100 mol, por 1 mol de compuesto (XXX).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etc.), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej., tolueno, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 250ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 120ºC El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5-aproximadamente 24 h.

El compuesto (I_0c) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método I



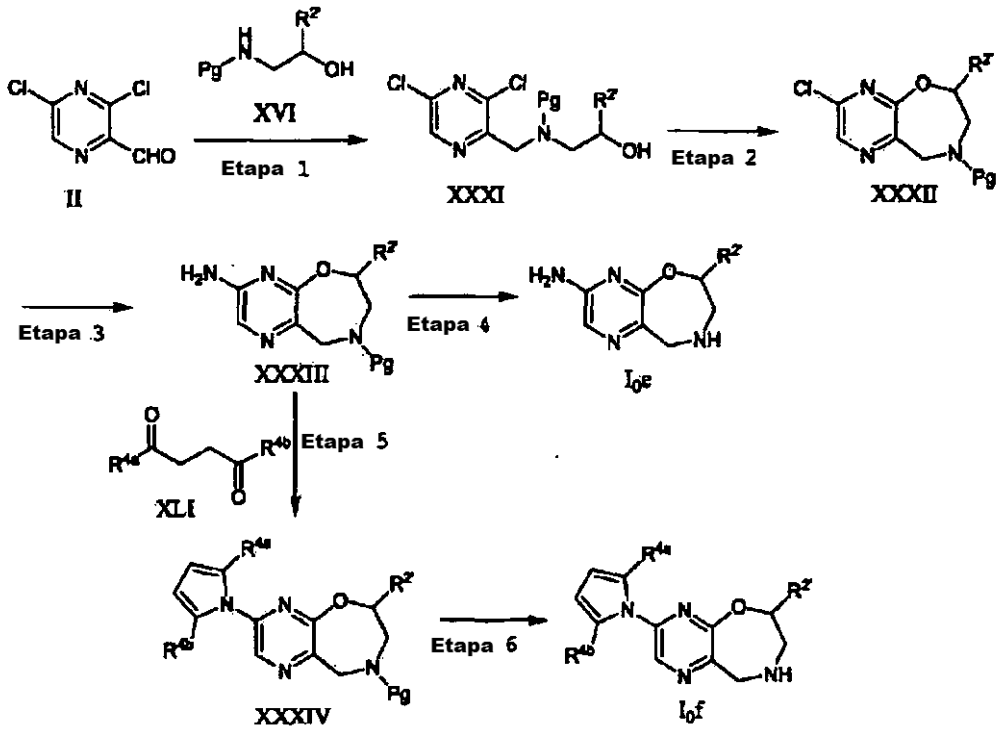
en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (I_0d) se obtiene eliminando el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto (XXIX). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método H, etapa 8 antes mencionado.

El compuesto (I_0d) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método J



en donde R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-6}; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXXI) se produce a partir del compuesto (II) y el compuesto (XVI). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 1 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XXXI) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XXXII) se produce a partir del compuesto (XXXI). La reacción se puede llevar a cabo según el método A, etapa 2 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XXXII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXXIII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XXXII) con un equivalente de amoniaco, seguido de reacción con un ácido o reactivo de flúor.

Esta reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en *Organic Letters*, 2001, vol. 3, page 3417, etc.] y se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (XXXII) con un equivalente de amoniaco en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción, seguido de reacción con un ácido o reactivo de flúor.

Los ejemplos de equivalente de amoniaco incluyen benzofenona-imina, aminotrifenilsilano, disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares.

La cantidad del equivalente de amoniaco que se usa es en general de aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 mol, preferiblemente, aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio(II),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), etc.), catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando es necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenilo, trifenilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, tri(terc-butil)fosfina, etc.).

Aunque la cantidad del catalizador del metal de transición que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII). La cantidad del ligando que se usa es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metal alcalino (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, etc.; y similares.

La cantidad de base que se va a usar es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 16 h.

Después de la reacción con un equivalente de amoniaco, la mezcla de reacción se hace reaccionar con un ácido o reactivo de flúor, de modo que se puede obtener el compuesto (XXXIII).

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, ácidos orgánicos tales como ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético y similares. De estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

La cantidad del ácido que se usa es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 50 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Cuando se usa disilazida de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) como un equivalente de amoniaco, se puede usar un reactivo de flúor (p. ej., fluoruro de tetrabutilamonio, complejo de piridina-fluoruro de hidrógeno, tetrafluoroborato de litio). De estos, se prefiere el fluoruro de tetrabutilamonio.

La cantidad del reactivo de flúor que se usa es de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 16 h.

El compuesto (XXXIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXXIII) se puede usar, sin aislar, para la siguiente reacción.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (I_0e) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXXIII). Esta etapa se

puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto (I_0e) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 5

En esta etapa, el compuesto (XXXIV) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XXXIII) con la forma de dicetona (XLI). Cuando es necesario, se puede añadir un ácido (p. ej., ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, ácidos orgánicos tales como como ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético y similares) en una cantidad de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIII).

La cantidad de la forma de dicetona (XLI) que se usa es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 20 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXIII).

Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente sin un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción. Aunque dicho disolvente no está limitado en particular siempre que se desarrolle la reacción, se prefieren, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc. y similares), o un disolvente mezcla de los mismos, y similares.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiente del reactivo y el disolvente que se usan, en general es de aproximadamente 10 min - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 30 min - aproximadamente 50 h.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −20ºC a aproximadamente 150ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 100ºC.

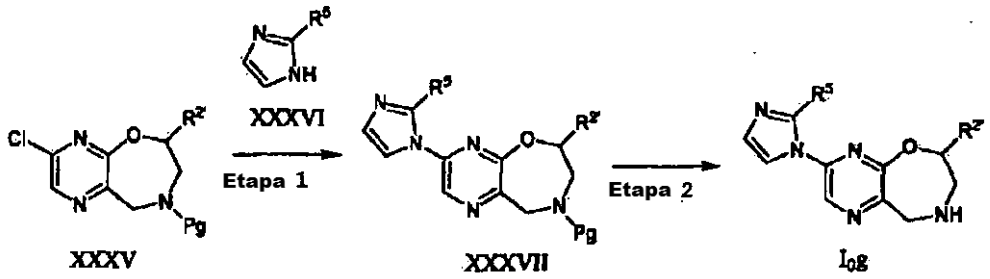
El compuesto (XXXIV) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 6

En esta etapa, el compuesto (I_0f) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXXIV). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto así obtenido (I_0f) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método K



en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-6}; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXXVII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XXXV) con el compuesto (XXXVI).

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base y, cuando es necesario, en presencia de una sal de cobre, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

Aunque la cantidad del compuesto (XXXVI) que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 50 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXV).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metal alcalino tales como como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.; y similares.

Aunque la cantidad de la base que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXV).

Los ejemplos de la sal de cobre incluyen haluros de cobre (p. ej., cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre, etc.), óxido de cobre, sulfato de cobre, acetato de cobre, trifluorometanosulfonato de cobre y similares. De estos, se prefieren los haluros de cobre tales como cloruro de cobre, bromuro de cobre y yoduro de cobre, y similares.

Aunque la cantidad de la sal de cobre que se va a usar varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 50 mol, preferiblemente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol de compuesto (XXXV).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidone, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente aproximadamente −20ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (XXXV), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 24 h.

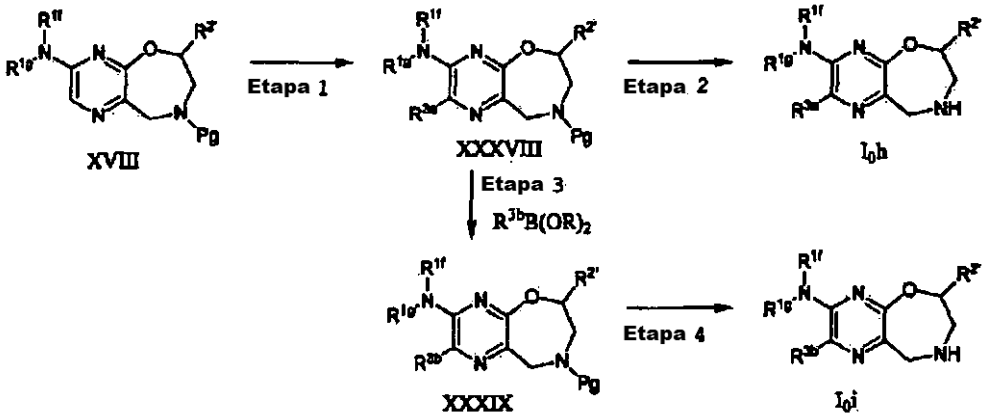
El compuesto (XXXVII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (I_0g) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXXVII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto (I_0g) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método L



en donde R^{3a} es un átomo de halógeno; R^{3b} es un grupo alquilo C_{1-6}; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXXVIII) se obtiene por halogenación del compuesto (XVIII).

Esta reacción se puede llevar a cabo usando un reactivo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), succinimida N-halogenada (p. ej., N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida) en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad del reactivo de halógeno o succinimida halogenada que se va a usar es en general de aproximadamente 0,5 mol - 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol de compuesto (XVIII).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.), ácidos orgánicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción está en general dentro del intervalo de aproximadamente −50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de compuesto (XVIII), la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

El compuesto (XXXVIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (I_0h) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXXVIII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método D antes mencionado.

El compuesto así obtenido (I_0h) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXXIX) se produce sometiendo el compuesto (XXXVIII) y un compuesto representado por la fórmula: R^{3b}-$B(OR)_2$ (en lo sucesivo abreviado como R^{3b}-$B(OR)_2$) a una reacción de acoplamiento.

La reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo [p. ej., el método descrito en *Chemical Reviews*, 1995, vol. 95, page 2457, etc.] y se puede llevar a cabo, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de R^{3b}-$B(OR)_2$ que se va a usar es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII).

Como el catalizador de metal de transición se pueden usar catalizadores de paladio (p. ej., acetato de paladio(II), cloruro de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), etc.), catalizadores de níquel (p. ej., cloruro de níquel, etc.) y similares. Cuando es necesario, se puede añadir un ligando (p. ej., trifenilfosfina, tri(terc-butil)fosfina, tri(ciclopropil)fosfina, etc.), y se puede usar como cocatalizador un óxido metálico (p. ej., óxido de cobre, óxido de plata, etc.) y similares.

Aunque la cantidad del catalizador de metal de transición que se va a usar varía dependiendo del tipo de catalizador, es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII). La cantidad del ligando que se va a usar es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII). La cantidad del cocatalizador que se va a usar es en general de aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, preferiblemente aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), sales de metales alcalinos (p. ej., hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruros de metal alcalino (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), alcóxidos de metales alcalinos (p. ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.), disilazidas de metal alcalino (p. ej., hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, etc.) y similares. De estos, se prefieren las sales de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos tales como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, etc.; y similares.

La cantidad de base que se va a usar es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXVIII).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), éteres (p. ej., dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej., dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida, etc.), agua y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente −10ºC a aproximadamente 200ºC, preferiblemente aproximadamente 0ºC a aproximadamente 150ºC.

El tiempo de reacción es en general de aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 48 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 16 h.

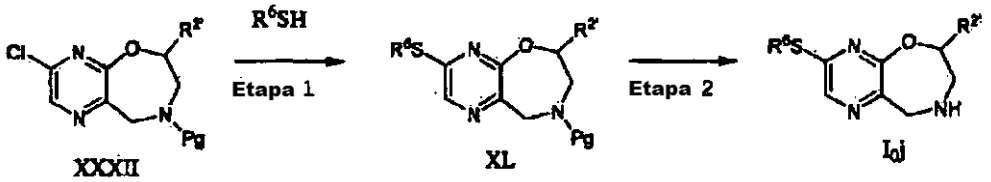
El compuesto (XXXIX) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (I_0i) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XXXIX). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método H, etapa 8 antes mencionado.

El compuesto así obtenido (I_0i) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método M



en donde R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}; y los otros símbolos son como se han definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XL) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XXXII) con un compuesto

representado por R^6-SH (en lo sucesivo abreviado como R^6-SH) que se somete a una reacción de sulfonilación. Aunque la reacción se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo, en general se lleva a cabo en presencia de una base y, cuando es necesario, en un disolvente que no influye de forma adversa en la reacción.

La cantidad de R^6-SH que se va a usar es en general de aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (p. ej., hidruro de potasio, hidruro de sodio, etc.), bases inorgánicas (p. ej., hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc. y similares), bases orgánicas (p. ej., trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina, etc.) y similares. De estos, se prefieren los hidruros metálicos tales como hidruro de sodio y similares. Aunque la cantidad de la base que se usa varía dependiendo del tipo de disolvente y otras condiciones de reacción, es en general de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, preferiblemente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol de compuesto (XXXII).

Los ejemplos del disolvente que no influye de forma adversa en la reacción incluyen hidrocarburos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.) y similares. Estos disolventes se pueden usar en una mezcla con una relación adecuada.

La temperatura de reacción es en general de aproximadamente -50ºC a aproximadamente 300ºC, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 200ºC.

El tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de R^6-SH, la temperatura de reacción y similares, y es en general de aproximadamente 0,1 h - aproximadamente 100 h, preferiblemente aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 36 h.

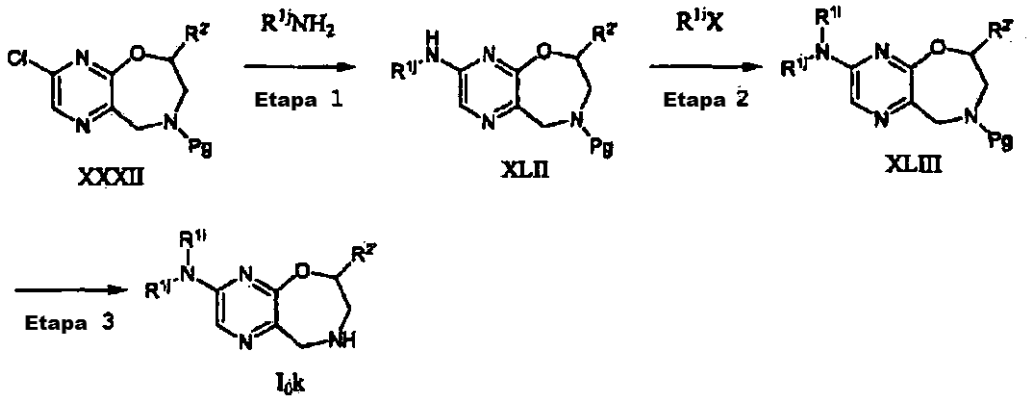
El compuesto (XL) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido tal como concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (I_{0j}) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XL). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método D antes mencionado.

El compuesto (I_{0j}) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Método N



en donde cada símbolo es como se ha definido antes.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XLII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XXXII) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1j}NH_2$ o una de sus sales. Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método C, etapa 1 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XLII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido tal como concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XLIII) se produce haciendo reaccionar el compuesto (XLII) con un compuesto representado por la fórmula: R^{1i}-X. Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método G, etapa 2 antes mencionado, o un método análogo al mismo.

El compuesto (XLIII) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (I_0k) se obtiene eliminando el grupo protector del compuesto (XLIII). Esta etapa se puede llevar a cabo de la misma forma que en el método A, etapa 4 antes mencionado.

El compuesto (I_0k) así obtenido se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) se pueden aislar y purificar por un medio conocido, por ejemplo, transferencia de fase, concentración, extracción con disolvente, fraccionamiento, conversión de líquidos, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I_0) o el compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal objeto según un método conocido por sí mismo o un método análogo al mismo. Al contrario, cuando se obtiene como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal objeto según un método conocido por sí mismo o un método análogo al mismo.

Cuando el compuesto (I_0) o (I) contiene isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, dichos isómeros o una mezcla de los mismos, también están abarcados en el compuesto (I_0) o (I). Además, un isómero se puede formar por conformación, y dichos isómeros y una mezcla de los mismos, también están abarcados en el compuesto (I_0) o compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales por un método sintético o método de separación conocido por sí mismo (p. ej., concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando el compuesto (I_0) o (I) tiene isómeros ópticos, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también está abarcado en el compuesto (I_0) o (I).

El isómero óptico se puede producir por un método conocido por sí mismo. Para ser específico, se usa un compuesto intermedio sintético ópticamente activo, o el producto final racemato se somete a resolución óptica según un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido por sí mismo, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereoisómero, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (p. ej., ácido (+)-mandélico, ácido (−)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (−)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (−)-1-fenetilamina, cinchonina, (−)-cinchonidina, brucina, etc.), la cual se separa por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, se obtiene un isómero óptico libre por una etapa de neutralización.

2) Método de columna quiral

Un método en donde un racemato o una sal del mismo se aplica a una columna para separar un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía de líquidos, por ejemplo, se aplica una mezcla de los isómeros ópticos a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), CHIRAL series (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y desarrollada con agua, diferentes tampones (p. ej., tampón de fosfsto, etc.) y disolventes orgánicos (p. ej., etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solos o mezclados para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, para permitir la separación se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares.

3) Método del diastereoisómero

Un método en donde una mezcla racémica se convierte en una mezcla de diastereoisómeros por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se convierte en una sustancia individual por un medio de separación típico (p. ej., un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un

tratamiento químico tal como hidrólisis y similares, para separar un resto reactivo ópticamente activo, y de este modo se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I_0) o (I) contiene un grupo hidroxilo, o un grupo amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (p. ej., MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (−)-mentoxiacético, etc.) y similares, se someten a reacción de condensación para dar los diastereoisómeros en forma de éster o en forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I_0) o (I) tiene un grupo carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un grupo alcohol ópticamente activo se someten a reacción de condensación para dar los diastereoisómeros en forma de amida o en forma de éster, respectivamente. El diastereoisómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

El compuesto (I_0) y compuesto (I) pueden ser cristales, y están abarcados dentro del compuesto (I_0) y compuesto (I) sea el cristal una forma cristalina única o una mezcla de formas cristalinas.

Los cristales del compuesto (I_0) o (I) se pueden producir por cristalización del compuesto (I_0) o (I) según métodos de cristalización bien conocidos por sí mismos.

Los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una disolución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir fundidos y similares.

El “método de cristalización a partir de una disolución” típicamente es un método de desplazamiento de un estado no saturado a un estado supersaturado mediante diferentes factores implicados en la solubilidad de los compuestos (composición del disolvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado rédox, etc.) o la cantidad de disolvente. Los ejemplos específicos del mismo incluyen un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrolisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de flujo y similares. Los ejemplos del disolvente para usar incluyen hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej., diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (p. ej., hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej., éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (p. ej., acetonitrilo, etc.), cetonas (p. ej., acetona, etc.), sulfóxidos (p. ej., dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (p. ej., acetato de etilo, etc.), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos disolventes se usan solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (p. ej., de 1:1 a 1:100 (una relación en volumen)). Cuando es necesario se puede usar un cristal semilla.

El “método de cristalización a partir de vapor” es, por ejemplo, un método de vaporación (un método en tubo sellado, un método de corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte químico y similares.

El “método de cristalización a partir de los fundidos” es, por ejemplo, un procedimiento de congelación normal (un método de “pulling”, un método de gradiente de temperatura, un método de Bridgman), un método de fusión de zonas (un método de nivelado de zona, un método de zona flotante), un método de crecimiento especial (un método de VLS, un método de epitaxia en fase líquida) y similares.

Los ejemplos preferidos del método de cristalización incluyen un método que comprende disolver el compuesto (I_0) o compuesto (I) en un disolvente adecuado (p. ej., alcoholes tales como metanol, etanol y similares, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc., etc.) de 20ºC a 120ºC, y enfriar la disolución obtenida a una temperatura (p. ej., 0-50ºC, preferiblemente 0-20ºC.) no superior a la temperatura de la disolución, y similares. En este caso, se puede hacer fluir un gas nitrógeno y similar para evaporar el disolvente.

Los cristales así obtenidos del compuesto (I_0) o (I) de la presente invención se pueden aislar, por ejemplo, por filtración y similares.

Un método de análisis del cristal obtenido es en general un método de análisis del cristal por difracción de rayos X en polvo. Como método para determinar la orientación del cristal, también se puede usar un método mecánico o un método óptico y similares.

El cristal del compuesto (I_0) o (I) obtenido por el método de producción mencionado antes (en lo sucesivo abreviado como “el cristal de la presente invención”) tiene alta pureza, alta calidad e higroscopicidad baja, no se desnaturaliza incluso después de una conservación a largo plazo en condiciones generales, y tiene una estabilidad extremadamente superior. Además, también es superior en las propiedades biológicas (p. ej., farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción), eficacia de expresión, etc.) y es extremadamente útil como una composición farmacéutica.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa un punto de fusión medido usando, por ejemplo, un aparato de determinación del micropunto de fusión (YANACO, MP-500D), un aparato de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) o similares.

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) pueden ser cocristales o sales de cocristales farmacéuticamente aceptables. Aquí, los cocristales y sales de cocristales significa sustancias cristalinas que consisten en dos o más tipos de

sólidos particulares a temperatura ambiente, teniendo cada uno diferentes propiedades físicas (p. ej., estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad etc.). Los cocristales y sales de cocristales se pueden producir por un método de cocristalización conocido por sí mismo.

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) se pueden usar como profármacos. Un profármaco del compuesto (I_0) o (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I_0) o (I) por una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I_0) o (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. según la enzima; o un compuesto que se convierte en el compuesto (I_0) o (I) por hidrólisis etc. debido al ácido gástrico, etc.

Un profármaco del compuesto (I_0) o (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I_0) o (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I_0) o (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I_0) o (I) a una acilación, alquilación, fosforilción o boración (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxi en el compuesto (I_0) o (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I_0) o (I) a una esterificación o amidación (p. ej., un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I_0) o (I) a una esterificación con etilo, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxicarboniletilo, metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I_0) o (I) por un método conocido por sí mismo.

Un profármaco del compuesto (I_0) o (I) también puede ser uno que se convierta en el compuesto (I_0) o (I) en condiciones fisiológicas, tales como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, *Design of Molecules*, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

El compuesto (I_0) o (I) o un profármaco del mismo (en lo sucesivo abreviado a veces como “el compuesto de la presente invención” en la presente memoria descriptiva) tiene una acción activante superior del receptor de serotonina 5-HT_{2C}.

Además, el compuesto de la presente invención es útil como medicamento, puesto que tiene absorbabilidad oral superior y es poco tóxico y es seguro.

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco de mejora, profiláctico o terapéutico para todas las enfermedades asociadas con el receptor de serotonina 5-HT_{2C} en mamíferos (p. ej., ser humano, mono, bovino, caballo, cerdo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, oveja, cabra y similares), por ejemplo, descritas en los puntos (1)-(19) a continuación:

(1) enfermedades del tracto urinario inferior [por ejemplo, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, síntomas para la obtención de muestras de orina (p. ej., frecuencia urinaria durante el día, nocturia, urgencia urinaria, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria de desbordamiento, otras incontinencias urinarias, aumento, disminución o falta de sensación de la vejiga, etc.), síntomas de la micción (p. ej., flujo urinario débil, flujo urinario interrumpido, flujo urinario con pulverización, flujo urinario intermitente, aplazamiento de la micción, esfuerzo al orinar, goteo miccional, etc.), síntomas posmiccionales (p. ej., sensación de orina residual, goteo posmiccional, etc.), síntomas, debido a las relaciones sexuales (p. ej., dolor coital, sequedad vaginal, incontinencia urinaria, etc.), síntomas debido al prolapso de órganos pélvicos (p. ej., sensación de cuerpo extraño, lumbago, etc.), dolor de órganos genitales o dolor del tracto urinario inferior (p. ej., dolor en la vejiga, dolor uretral, pudendalgia, vaginodinia, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, etc.), síndrome de dolor de órganos genitales o del tracto urinario (p. ej., síndrome de dolor en la vejiga, síndrome de dolor uretral, síndrome de pudendalgia, síndrome vaginal, síndrome de dolor escrotal, síndrome de dolor perineal, síndrome de dolor pélvico, etc.), síndrome de síntomas de disfunción del tracto urinario inferior (p. ej., síndrome de la vejiga hiperactiva, síntoma del tracto urinario inferior que sugiere obstrucción de la salida de la vejiga, etc.), poliuria, urolitiasis (p. ej., cálculo ureteral, cálculo uretral)];

(2) enfermedades metabólicas [por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes dependiente de insulina, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.), tolerancia alterada a la glucosa, obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad por hiperinsulinemia, obesidad hiperplásica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásica, obesidad por hipotiroidismo, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad de la parte superior del cuerpo, obesidad alimentaria, obesidad por hipogonadismo, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central), hiperplasia prostática benigna, disfunción sexual];

(3) enfermedades del sistema nervioso central [por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad

de Alzheimer, enfermedad de Down, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), corea de Huntington, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, etc.), enfermedades mentales (p. ej., esquizofrenia, depresión, manía, neurosis de ansiedad, neurosis obsesivo-compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, dependencia del alcohol, dependencia de drogas, ansiedad, estado mental de ansiedad, alteración emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, autismo, desfallecimiento, adicción, baja libido, etc.), trastornos del sistema nervioso central y nervios periféricos (p. ej., traumatismo craneal, daño en la médula, edema cerebral, trastornos de la función sensorial, anomalía de la función sensorial, trastornos de la función nerviosa autónoma, anomalía de la función nerviosa autónoma, traumatismo cervical, etc.), trastornos de la memoria (p. ej., demencia senil, amnesia, demencia cerebrovascular, etc.), trastornos cerebrovasculares (p. ej., hemorragia cerebral, infarto cerebral y similares, y secuelas o complicaciones de los mismos, accidente cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, encefalopatía hipertensiva, trastorno de la barrera hematoencefálica, etc.), recurrencia y secuelas de trastornos cerebrovasculares (p. ej., síntomas neuronales, síntomas mentales, síntomas subjetivos, trastornos de las actividades de la vida diaria, etc.), hipofunción del sistema nervioso central después de oclusión de vasos sanguíneos cerebrales, trastorno o anomalía de autorregulación de la capacidad de circulación cerebral o circulación renal, trastorno de sueño];

(4) enfermedades de disfunción sexual [por ejemplo, disfunción eréctil masculina, dispermia, disfunción sexual femenina];

(5) enfermedades de órganos digestivos [por ejemplo, un síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedades causadas por una bacteria Gram negativa espiral ureasa positiva (p. ej., Helicobacter pylori, etc.) (p. ej., gastritis, úlcera gástrica, etc.), cáncer gástrico, trastorno después de gastrostomía, indigestión, úlcera de esófago, pancreatitis, pólipos del colon, colelitiasis, hemorroides, úlcera péptica, ileitis situacional, gula, estreñimiento, diarrea, borborigmos, etc.];

(6) enfermedades inflamatorias o alérgicas [por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, dermatitis, herpes, psoriasis, bronquitis, expectoración, retinopatía, inflamación postoperatoria y postraumática, regresión de la hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, enfermedad ocular inflamatoria];

(7) enfermedades de osteoartropatía [por ejemplo, artritis reumatoide (p. ej., artritis reumatoide), artritis deformante, mielitis reumatoide, osteoporosis, crecimiento anormal de células, fractura ósea, refractura ósea, osteomalacia, osteopenia, enfermedad de Paget de los huesos, mielitis rígida, destrucción del tejido articular por gonartrosis deformante o enfermedades similares a estas];

(8) enfermedades respiratorias [por ejemplo, síndrome de resfriado, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar/obliteración pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, neumonía intersticial, silicosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos];

(9) enfermedades infecciosas [por ejemplo, enfermedades infecciosas por VIH, enfermedades infecciosas víricas debidas a citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes y similares, enfermedades infecciosas por rickettsia, enfermedades infecciosas bacterianas, enfermedades de transmisión sexual, enfermedades infecciosas por Pneumocystis carinii, Helicobacter pylori, enfermedades infecciosas fúngicas sistémicas, tuberculosis, enfermedades infecciosas de estafilococos invasivas, encefalitis viral aguda, meningitis bacteriana aguda, encefalitis en el SIDA, septicemia, sepsis, sepsis grave, choque séptico, choque endotóxico, síndromes de choque tóxico];

(10) cánceres [por ejemplo, cáncer de mama primario, metastásico o recurrente, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cánceres colorrectales (p. ej., cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cáncer de lengua, cáncer de faringe, cáncer de laringe), tumor cerebral, schwannoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de las vías biliares, cánceres uterinos (p. ej., cáncer de cuerpo uterino, cáncer de cuello uterino), cáncer de ovario, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de piel, hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer de tiroides, tumor óseo, fibroma vascular, sarcoma de retina, cáncer de pene, cáncer sólido en la infancia, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, tumores fibroides del útero, osteoblastoma, osteosarcoma, condrosarcoma, mesotelioma canceroso, tumores tales como la leucemia y similares, enfermedad de Hodgkin];

(11) enfermedades circulatorias [por ejemplo, síndromes coronarios agudos (p. ej., infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, etc.), oclusión arterial periférica, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, reestenosis después de intervención arterial coronaria (p. ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), aterectomía coronaria direccional (ACD), colocación de endoprótesis vascular, etc.), reestenosis después de operación de derivación arterial coronaria, reestenosis después de intervención (p. ej., angioplastia, aterectomía, colocación de endoprótesis vascular, etc.), u operación de derivación en otra arteria periférica, enfermedades cardíacas isquémicas (p. ej., infarto de miocardio, angina de pecho, etc.), miocarditis, claudicación intermitente, infarto lacunar, arteriosclerosis (p. ej., aterosclerosis, etc.), insuficiencia cardiaca (p. ej., insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia, progreso de la placa aterosclerótica, trombosis, hipertensión, tinnitus hipertensiva, hipotensión];

(12) dolores [p. ej., cefalea, migraña, neuralgia, dolor de órgano pélvico (incluyendo dolor de vejiga)];

(13) enfermedades autoinmunitarias [por ejemplo, enfermedad de colágeno, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis, miastenia grave, esclerosis múltiple, síndrome de Sjorgen, enfermedad de Behcet];

(14) enfermedades hepáticas [por ejemplo, hepatitis (incluyendo hepatitis crónica), cirrosis, enfermedad hepática intersticial];

(15) enfermedades pancreáticas [por ejemplo, pancreatitis (incluyendo pancreatitis crónica)];

(16) enfermedades renales [por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, complicaciones de diálisis, trastornos de los órganos incluyendo nefropatía por radiación, nefropatía diabética];

(17) enfermedades endocrinas [por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, melanocitoma, aldosteronismo primario];

(18) enfermedades ginecológicas [por ejemplo, prolapso de órganos (p. ej., prolapso de órganos pélvicos, prolapso genital, prolapso de la vejiga, prolapso rectal, prolapso uretral, hipermovilidad uretral, enteroceles, rectoceles, cistoceles, laceración del cuerpo perineal, hernia de suelo pélvico, etc.), trastorno de climaterio, toxicosis gestacional, endometriosis, histeromioma, enfermedad de ovario, enfermedad mamaria, síndrome premenstrual y similares]; y

(19) otras enfermedades [por ejemplo,

(a) rechazo de trasplante (p.ej., rechazo postrasplante, policitemia postrasplante, hipertensión, trastorno orgánico, hipertrofia vascular o enfermedad de injerto contra huésped),

(b) anomalía en las características de la sangre y/o componentes de la sangre (p. ej., potenciación de agregación de plaquetas, anomalía en la deformabilidad eritrocitaria, potenciación de la adhesión leucocitaria, aumento de la viscosidad de la sangre, policitemia, peliosis vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC), mielopatía múltiple),

(c) enfermedades dérmicas (p. ej., queloide, hemangioma, psoriasis, prurito),

(d) enfermedades oftálmicas (p. ej., glaucoma, enfermedad de hipertensión ocular),

(e) enfermedades otolaringológicas (p. ej., síndrome de Menuel, tinnitus, trastorno del gusto, mareo, desequilibrio, disfagia),

(f) enfermedades debidas a factores medioambientales y/u ocupacionales (p. ej., trastorno por radiación, trastornos por rayos ultravioleta/rayos infrarrojo/rayos láser, mal de altura),

(g) ataxia, rigidez, temblor, alteraciones del movimiento, acinesia,

(h) síndrome de fatiga crónica,

(i) síndrome de muerte súbita del lactante,

(j) hipo, y

(k) enfermedades que causan palpitaciones, vértigo, ardor de estómago o similar.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, un fármaco para la mejora, profilaxis o tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, un fármaco para la profilaxis o tratamiento de la obesidad, y un fármaco para la profilaxis o tratamiento del prolapso de órganos. Cuando el síntoma del tracto urinario inferior es una enfermedad objetivo, el compuesto de la presente invención es particularmente útil como fármaco para la mejora, profilaxis o tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención (en lo sucesivo abreviado como “el medicamento de la presente invención”) puede ser una preparación con cualquier forma tal como comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal, y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), pastillas para chupar, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (p. ej., preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, películas (p. ej., películas disgregables por vía oral, película de parche de membrana mucosa de la cavidad oral), inyección (p. ej., inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio (p. ej., supositorio rectal, supositorio vaginal), pelet, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalador), gotas oculares y similares.

El medicamento de la presente invención se puede producir por un método convencional tal como mezclamiento, amasado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento, tratamiento de esterilización, emulsión y similares, de acuerdo con la forma de la preparación. Para la producción de la preparación, por ejemplo, se puede hacer referencia a cada artículo de las normas generales de preparación de la Farmacopea Japonesa. Además, la preparación de la presente invención se puede formar en una preparación de liberación sostenida que contiene un principio activo y un compuesto polimérico biodegradable. La preparación de liberación sostenida se puede producir de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-9-263545.

En el medicamento de la presente invención, aunque el contenido del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es de 0,01-100% en peso, preferiblemente 0,1-50% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,5-20% en peso, con respecto a la preparación entera.

El compuesto de la presente invención se puede usar solo como el medicamento de la presente invención, o mezclado con un vehículo farmacológicamente aceptable adecuado, por ejemplo excipientes (p. ej., almidón, lactosa, sacarosa, carbonato cálcico, fosfato cálcico, etc.), aglutinantes (p. ej., almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (p. ej., ácido esteárico, estearato magnésico, estearato de calcio, talco, etc.), disgregantes (p. ej., carboximetilcelulosa de calcio, talco, etc.), y si se desea, con los aditivos (p. ej., un estabilizante, un conservante, un colorante, una fragancia, un agente solubilizante, un emulsionante, un tampón, un agente isotónico, etc.) y similares, por métodos ordinarios. Se puede administrar de forma segura por vía oral o parenteral (p. ej., administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, vaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en la cercanía del tumor etc., y administración directa en la lesión). El medicamento de la presente invención también se puede formar como una preparación para la administración tópica y administrar directamente en la parte afectada de una enfermedad articular. En este caso, se prefiere una inyección.

Para la formulación en una inyección, por ejemplo, el compuesto de la presente invención se formula en una suspensión acuosa con un agente dispersante (p. ej., tensioactivos tales como Tween 80 , HCO-60 y similares, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato sódico, ácido hialurónico y similares, polisorbato etc.), conservantes (p. ej., metilparabén, propilparabén, etc.), agente isotónico (p. ej., cloruro sódico, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), tampón (p. ej., carbonato de calcio, etc.), agente de ajuste del pH (p. ej., fosfato sódico, fosfato potásico, etc.), y similares, para dar una preparación práctica para inyección. Además, se puede obtener una suspensión aceitosa dispersando el compuesto de la presente invención junto con aceite vegetal tal como aceite de sésamo, aceite de maíz, y similares, o una mezcla de los mismos con un fosfolípido tal como lecitina y similares, o triglicérido de cadena media (p. ej., miglyol 812 etc.) para dar una inyección para usar en la práctica.

El compuesto de la presente invención se puede usar junto con otro medicamento.

Como un fármaco que se puede mezclar o combinar con el compuesto de la presente invención (en los sucesivo abreviado como fármaco concomitante), se pueden usar los siguientes fármacos y similares.

(1) Otros fármacos para tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo

Agonistas del receptor α1 de adrenalina (p. ej., hidrocloruro de efedrina, hidrocloruro de miodrina), agonistas del receptor ß2 de adrenalina (p. ej., clenbuterol), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (p. ej., duloxetina), antidepresivos tricíclicos (p. ej., hidrocloruro de imipramina), agentes anticolinérgicos o estimulantes del músculo liso (p. ej., hidrocloruro de oxibutinina, hidrocloruro de propiverina, hidrocloruro de celimeverina), fármacos de hormonas femeninas (p. ej., estrógeno conjugado (premarina), estriol) y similares.

(2) Agentes para tratar la diabetes

Preparaciones de insulina [p. ej., preparaciones de insulina animal extraída del páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizada por una técnica de ingeniería genética usando Escherichia coli o una levadura; insulina zinc, insulina protamina zinc; un fragmento o un derivado de insulina (p. ej., INS-1, etc.) y similares], sensibilizadores de insulina (p. ej., hidrocloruro de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, etc.), inhibidores de α-glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (p. ej., fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, etc.) y otros secretagogos de insulina (p. ej., repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidrato, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (p. ej., vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de amilina (p. ej., pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (p. ej., T-1095, etc.) y similares.

(3) Agentes para tratar las complicaciones de la diabetes

Inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (p. ej., NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (p. ej., ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, etc.), depuradores de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiaprida, etc.) y similares.

(4) Agentes antihiperlipidémicos

Compuestos estatinas que inhiben la síntesis de colesterol (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o sus sales (p. ej., sal de sodio, etc.), etc.), inhibidores de la escualeno sintasa, compuestos fibratos que tienen acción reductora de triglicéridos (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.) y similares.

(5) Agentes hipotensivos

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de angiotensina II (p. ej., losartán, candesartán cilexetilo, etc.), antagonistas de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

(6) Agentes antiobesidad

Fármacos antiobesidad que actúan en el sistema nervioso central (p. ej. dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de lipasa pancreática (p. ej. orlistat, etc.), agonistas β3 (p. ej. CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anorécticos (p. ej. leptina, CNTF (factor neutrófilo ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (p. ej. lintitript, FPL-15849, etc.) y similares.

(7) Agentes diuréticos

Derivados de xantina (p. ej., salicilato de teobromina y sodio, salicilato de teobromina y calcio, etc.), preparaciones de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones de antialdosterona (p. ej., espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

(8) Agentes quimioterapéuticos

Agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, ifosamida, etc.), antagonistas metabólicos (p. ej., metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (p. ej., vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido, etc. Entre estos se prefieren derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon y Neo-Furtulon.

(9) Agentes inmunoterapéuticos

Componentes derivados de microorganismos o bacterias (p. ej., derivados del dipéptido muramilo, Picibanil, etc.), polisacáridos inmunopotenciadores (p. ej., lentinan, esquizofilano, krestin, etc.), citoquinas transformadas por ingeniería genética (p. ej., interferones, interleuquinas (IL), etc.), factores estimuladores de colonias (p. ej., factor estimulador de colonia de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Entre estos, se prefieren la IL-1, IL-2 y IL-12.

(10) Agentes terapéuticos reconocidos para mejorar la caquexia en modelos animales o la práctica clínica

Derivados de progesterona (p. ej., acetato de megestrol) [*Journal of Clinical Oncology*, vol. 12, pp. 213-225, 1994], productos farmacéuticos de metoclopramida, productos farmacéuticos de tetrahidrocanabinol (las referencias anteriores se aplican a ambos), fármacos que mejoran el metabolismo de fármacos (p. ej., ácido eicosapentaenoico, etc.) [*British Journal of Cancer*, vol. 68, pp. 314-318, 1993], hormonas del crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra los factores inductores de caquexia tales como TNF-α, LIF, IL-6 y oncostatina M, y similares.

(11) Agentes antiinflamatorios

Esteroides (p. ej., dexametasona, etc.), hialuronato sódico, inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(12) Varios

Inhibidores de la glicosilación (p. ej., ALT-711, etc.), fármacos que promueven la regeneración de nervios (p. ej., Y-128, VX853, prosaptida, etc.), fármacos que actúan en el sistema nervioso central (p. ej., antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, etc.), anticonvulsivos (p. ej., lamotrigina,

carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (p. ej., mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (p. ej., ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (p. ej., ABT-627), inhibidores de la recaptación de monoamina (p. ej., tramadol), inhibidores de la recaptación de indoleamina (p. ej., fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (p. ej., morfina), agonistas del receptor de GABA (p. ej., gabapentina), inhibidores de la recaptación de GABA (p. ej., tiagabina), agonistas del receptor α_2 (p. ej., clonidina), analgésicos locales (p. ej., capsaicina), inhibidores de proteína quinasa C (p. ej., LY-333531), fármacos ansiolíticos (p. ej., benzodiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo), agonistas del receptor de dopamina (p. ej., apomorfina), antagonistas del receptor de dopamina (p. ej., haloperidol), agonistas del receptor serotonina (p. ej., citrato de tandospirona, sumatriptán), antagonistas del receptor de serotonina (p. ej., hidrocloruro de ciproheptadina, ondansetrón), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., maleato de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), hipnóticos (p. ej., triazolam, zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes de bloqueo del receptor α_1 (p. ej., tamsulosina, silodosina, naftopidilo), relajantes musculares (p. ej., baclofeno), agentes de apertura de canales de potasio (p. ej., nicorandilo), agentes de apertura de canales de calcio (p. ej., nifedipina), agentes para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer (p. ej., donepezil, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson (p. ej., L-dopa), agentes para prevenir y/o tratar la esclerosis múltiple (p. ej., interferón β-1a), inhibidores del receptor de histamina H_1 (p. ej., hidrocloruro de prometazina), inhibidores de la bomba de protones (p. ej., lansoprazol, omeprazol), agentes antitrombóticos (p. ej., aspirina, cilostazol), antagonistas del receptor NK-2 (p. ej., derivados de piperidina (GR159897, GR149861, SR48968 (saredutant), SR144190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc.), derivados de perhidroisoindol (p. ej., RPR-106145, etc.), derivados de quinolina (p. ej., SB-414240, etc.), derivados de pirrolopirimidina (p. ej., ZM-253270, etc.), derivados pseudopéptidos (p. ej., MEN11420 (nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, etc.), los otros (GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627), o una de sus sales, etc.), agentes de tratamiento de la infección por el VIH (p. ej., saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), agentes de tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (p. ej., salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast), etc.

Los agentes anticolinégicos incluyen, por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, bromuro de butilescopolamina, bromuro de propantelina, bromuro de metilbenactizio, bromuro de mepenzolato, flavoxato, pirenzepina, bromuro de ipratropio, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una de sus sales (p. ej., sulfate de atropina, escopolamina - bromuro de hidrógeno, homatropina - bromuro de hidrógeno, hidrocloruro de ciclopentolato, hidrocloruro de flavoxato, hidrocloruro de pirenzepina, hidrocloruro de trihexifenidilo, hidrocloruro de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.) y similares, preferiblemente, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una de sus sales (p. ej., hidrocloruro de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.). Además se pueden usar inhibidores de acetilcolinesterasas (p. ej., distigmina, etc.) y similares.

Como inhibidor de la recaptación de noradrenalina, se pueden usar, por ejemplo, betanidina, tesofensina, trodusquemina, PSN-602 y similares. Como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina se pueden usar, por ejemplo, duloxetina, venlafaxina y similares.

En una combinación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica del mismo, se pueden administrar al sujeto de administración de forma simultánea, o se puede administrar en tiempos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis usada en clínica y se puede seleccionar de forma adecuada dependiendo del sujeto de administración, la ruta de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración concomitante no está particularmente restringido, y es suficiente que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se combinen en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes métodos:

(1) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen de forma simultánea para dar una sola preparación que se administra.

(2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración.

(3) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en tiempos diferentes.

(4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por diferentes vías de administración.

(5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen por separado para dar dos tipos de preparaciones que se administran por diferentes vías de administración en diferentes tiempos (p. ej., el compuesto de la presente invención, el fármaco concomitante, se administran en este orden, o en orden inverso).

En un medicamento que usa el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en combinación (en lo sucesivo abreviado como “el agente de combinación de la presente invención”), la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se puede determinar de forma adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad y similares.

Por ejemplo, aunque el contenido del compuesto de la presente invención en el fármaco de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación entera.

Aunque el contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación entera.

Aunque el contenido del aditivo tal como un vehículo y similares en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de preparación, en general es de aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, con respecto a la preparación entera.

Se pueden usar contenidos similares cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan independientemente.

Aunque la dosis varía dependiendo del tipo de compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, la vía de administración, síntoma, edad de los pacientes y similares, por ejemplo, para la administración oral a un paciente con incontinencia urinaria de esfuerzo, obesidad y/o prolapso de órganos pélvicos, es de aproximadamente 0,005 a 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 10 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 4 mg/kg de peso corporal/día, que se puede administrar en 1 a aproximadamente 3 porciones.

Cuando el agente de combinación de la presente invención es una preparación de liberación sostenida, la dosis varía dependiendo del tipo y contenido del compuesto de la presente invención, la forma farmacéutica, el periodo de liberación sostenida de fármaco, el animal sujeto de administración (p. ej., mamíferos tales como ser humano, rata, ratón, gato, perro, conejo, bovino, cerdo y similares) y el objeto de administración. Para la administración parenteral, por ejemplo, solo es necesaria la liberación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención en una semana a partir de la preparación administrada.

La dosis del fármaco concomitante se puede ajustar dentro del intervalo de modo que no cause problemas de efectos secundarios. La dosis diaria del fármaco concomitante varía dependiendo de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso y sensibilidad del sujeto al que se va a administrar, tiempo e intervalo de administración, propiedades, formulaciones y tipos de preparación farmacéutica, tipos de principios activos, etc., y no está particularmente limitada. En el caso de la administración oral, una dosificación diaria en términos de fármacos normalmente es del orden de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de peso corporal de mamíferos, que se puede administrar una vez al día o en dos a cuatro porciones divididas diarias.

Cuando se administra el agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente, o administrar de una forma escalonada. En el caso de la administración escalonada, el intervalo de tiempo varía dependiendo de los principios activos que se van a administrar, una formulación y una vía de administración. Por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, el compuesto de la presente invención se puede administrar de 1 min a 3 días, preferiblemente de 10 min a 1 día, más preferiblemente de 15 min a 1 h, después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, el fármaco concomitante se puede administrar de 1 min a 1 día, preferiblemente de 10 min a 6 h, más preferiblemente de 15 min a 1 h, después de la administración del compuesto de la presente invención.

El medicamento de la presente invención es de baja toxicidad y se puede usar de forma segura. En particular, los siguientes compuestos de ejemplo son superiores en la capacidad de absorción por administración oral, y se pueden usar ventajosamente para una preparación oral.

Ejemplos

La presente invención se describe además en detalle con ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales que no se pretende que restrinjan la invención y se pueden modificar sin salirse del alcance de la invención.

En los ejemplos de referencia y ejemplos, la cromatografía en columna se llevó a cabo usando Purif-8 o Purif-α2 fabricado por MORITEX y con observación mediante un detector UV. El gel de sílice usado para la cromatografía en

columna era Purif-Pack fabricada por MORITEX. Temperatura ambiente en general significa una temperatura de aproximadamente 10ºC a 30ºC.

Las abreviaturas en los ejemplos y ejemplos de referencia significan los siguiente.

LC: Cromatografía de líquidos

MS: espectro de espectrometría de masas

ESI: método de electropulverización

m/z: pico del ion molecular

RMN: espectro de resonancia magnética nuclear

Hz: hertz

J: constante de acoplamiento

m: multiplete

q: cuartete

t: triplete

d: doblete

dd: doblete de dobletes

s: singlete

an.: ancho

dt: doblete de tripletes

dq: doblete de cuartetes

td: triplete de dobletes

s an.: singlete ancho

Ac: grupo acetilo

^{t}Bu: grupo terc-butilo

Boc: grupo terc-butiloxicarbonilo

Et: grupo etilo

Ph: grupo fenilo

N: concentración normal

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: dimetoxietano

TFA: ácido trifluoroacético

Boc_2O: bicarbonato de di-terc-butilo

XPhos: diciclohexil(2′,4′,6′-triisopropilbifenil-2-il)fosfina

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

Pd/C 10%: paladio/carbono al 10%

$Pd(OH)_2$/C 20%: hidróxido de paladio/carbono al 20%

BINAP: 2,2′-bis(di-fenilfosfino)-1,1′-binaftilo

LC-MS en los ejemplos y ejemplos de referencia se midió en las siguientes condiciones.

Análisis por LC-MS

Dispositivo de medición: Sistema de LC-MS Waters

HPLC: Agilent HP1100

MS: Micromass ZQ

Condiciones de HPLC

columna: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 µM, 1,5×35 mm (Shiseido Co., Ltd.)

disolvente: disolución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%, disolución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,05%

ciclo de gradiente: 0,00 min (disolución A/disolución B=90/10), 2,00 min (disolución A/disolución B=5/95), 2,75 min (disolución A/disolución B=5/95), 2,76 min (disolución A/disolución B=90/10), 3,60 min (disolución A/disolución B=90/10)

volumen de inyección: 2 µl, caudal: 0,5 ml/min, método de detección: UV 220 nm

Condiciones de MS

método de ionización: ESI

La purificación por HPLC preparativa en los ejemplos y ejemplos de referencia se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

dispositivo: Gilson Inc. High-Throughput Purification System

columna: CombiPrep ODS-A S-5 µm, 50×20 mm (YMC)

disolvente: disolución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, disolución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético 0,1%

ciclo de gradiente: 0,00 min (disolución A/disolución B=95/5), 1,00 min (disolución A/disolución B=95/5), 5,20 min (disolución A/disolución B=5/95), 6,40 min (disolución A/disolución B=5/95), 6,50 min (disolución A/disolución B=95/5), 6,60 min (disolución A/disolución B=95/5)

caudal: 25 ml/min, método de detección: UV 220 nm

La purificación por HPLC preparativa de alta resolución en los siguientes ejemplos se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

instrumento: sistema de purificación de alta resolución Gilson

columna: Combiprep Hidrosphere C18, 50×20 mm (YMC)

disolvente: disolución A; agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%, disolución B; acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%

ciclo de gradiente: 0,00 min (disolución A/disolución B=98/2), 1,00 min (disolución A/disolución B=98/2), 5,20 min (disolución A/disolución B=60/40), 5,40 min (disolución A/disolución B=5/95), 6,40 min (disolución A/disolución B=5/95), 6,50 min (disolución A/disolución B=98/2), 6,60 min (disolución A/disolución B=98/2)

caudal: 20 ml/min, método de detección: UV 220 nm

La difracción de rayos X de polvo de cristales en los ejemplos se llevó a cabo en las siguientes condiciones.

dispositivo de medición: Rigaku corporation, RINT Ultima$^+$ 2100

fuente de radiación: radiación de Cu-K_α, (λ=1,5418 Å)

voltaje del tubo: 40 kV

corriente del tubo: 50 mA

velocidad de barrido: 6°/min

ángulo de difracción (2θ): 2-35°

Ejemplo de referencia 1

2-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}etanol

A una disolución de 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (1,194 g), N-benciletanolamina (1,02 g) y ácido acético (2,0 ml) en THF (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,87 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se hizo básica con disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→25%) para dar el compuesto del título (1,47 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,77-2,89 (m, 2H), 3,42 (s an., 1H), 3,63 (t, J=4,90 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,17-7,36 (m, 5H), 8,46 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 312 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 2

8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de 2-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}etanol (3,425 g) en THF (100 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,48 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 h enfriando con hielo. 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 magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→25%) para dar el compuesto del título (2,59 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,00-3,17 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,25-4,35 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H), 8,23 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 276 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 3

(2S)-1-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}propan-2-ol

A una disolución de 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (3,0 g), (2S)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,36 g) y ácido acético (4,9 ml) en THF (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→25%) para dar el compuesto del título (3,48 g, 63%) en forma de un aceite amarillo pálido.

ESI-MS: m/z 326 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 4

(6S)-8-bencil-3-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de (2S)-1-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}propan-2-ol (3,48 g) en THF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (513 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 h enfriando con hielo. 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 magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→20%) para dar el compuesto del título (1,60 g, 52%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,40 (d, J=6,44 Hz, 3H), 2,86-3,03 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 4,28-4,52 (m, 1H), 7,03-7,46 (m, 5H), 8,21 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 290 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 5

8-bencil-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (493 mg), ácido ciclopropilborónico (280 mg), acetato de paladio (20 mg), triciclopropilfosfina (51 mg) y terc-butóxido de potasio (663 mg) en tolueno (8 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→25%) para dar el compuesto del título (79,9 mg, 16%) en forma de un aceite incoloro.

ESI-MS: m/z 282 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 6

8-bencil-3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una disolución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (559 mg), ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico (273 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (118 mg) y disolución acuosa de carbonato sódico (2 M, 2 ml) en DME (10 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→50%) para dar el compuesto del título (424 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,05 (quintet, 2H), 2,50-2,69 (m, 2H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,20-4.39 (m, 2H), 6,61-6,78 (m, 1H), 7,12-7,47 (m, 5H), 8,28 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 308 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 7

8-bencil-3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de isopropanol (83 µl) en tolueno (2 ml) se añadió hidruro de sodio (87 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una disolución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (297 mg) y BINAP (30 mg) en tolueno (2 ml) a la mezcla de reacción. Después de sustitución con un gas de argón, se añadió $Pd_2(dba)_3$ (20 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 100ºC durante 1 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes acetato de etilo/hexano; 5→50%) para dar el compuesto del título (137 mg, 42%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,35 (d, J=6,06 Hz, 6H), 2,91-3,11 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,26 (septete, J=6,18 Hz, 1H), 7,12-7,45 (m, 5H), 7,82 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 300 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 8

8-bencil-3-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de (1R)-1-ciclopropiletanol (130 mg) en tolueno (3 ml) se añadió hidruro de sodio (120 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una mezcla de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (415 mg), BINAP (41 mg), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg) y tolueno (3 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 100ºC durante 3 h. Se añadió agua a la disolución de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 5→50%) para dar el compuesto del título (329 mg, 67%) en forma de un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,25-0,35 (m, 1H), 0,36-0,48 (m, 1H), 0,48-0,60 (m, 2H), 1,02-1,20 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,06 Hz, 3H), 2,91-3,13 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,19-4.30 (m, 2H), 4,59 (dq, J=8,52, 6,25 Hz, 1H), 7,09-7,43 (m,

5H), 7,86 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 326 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 9

8-bencil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (322 mg), morfolina (0,13 ml), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg), XPhos (45 mg) y terc-butóxido de sodio (282 mg) en tolueno (10 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 100ºC durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 16→100%) para dar el compuesto del título (259 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 2,97-3,08 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 4,17-4,32 (m, 2H), 7,17-7,41 (m, 5H), 7,74 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 327 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 10

8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (208 mg), (3R)-3-metilmorfolina (115 mg), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg), XPhos (44 mg) y terc-butóxido de sodio (145 mg) en tolueno (5 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 9→50%) para dar el compuesto del título (126 mg, 60%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,28 (d, J=6,82 Hz, 3H), 2,97-3,05 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,49, 3,79 Hz, 1H), 3,60 (td, J=11,74, 3,03 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,00 (dd, J=11,36, 3,79 Hz, 1H), 4,20-4,34 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,69 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 341 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 11

(6S)-8-bencil-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de (6S)-8-bencil-3-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (301 mg), morfolina (0,11 ml), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg), XPhos (40 mg) y terc-butóxido de sodio (250 mg) en tolueno (5 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 9→50%) para dar el compuesto del título (70 mg, 20%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,37 (d, J=6,06 Hz, 3H), 2,77-3,00 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 5H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,72 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 341 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 12

(6S)-8-bencil-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de (6S)-8-bencil-3-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (313 mg), (3R)-3-metilmorfolina (164 mg), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg), XPhos (62 mg) y terc-butóxido de sodio (208 mg) en tolueno (5 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 9→50%) para dar el compuesto del título (233 mg, 61%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,27 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,37 (d, J=6,78 Hz, 3H), 2,78-2,98 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,43, 3,77 Hz, 1H), 3,59 (td, J=11,68, 3,01 Hz, 1H), 3,69-3,79 (m, 4H), 3,83 (d, J=14,69 Hz, 2H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,21-4,40 (m,

2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,66 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 355 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 13

8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (498 mg), N-metilpropan-2-amina (0,29 ml), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg), XPhos (104 mg) y terc-butóxido de sodio (348 mg) en tolueno (5 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 9→50%), y además por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (79 mg, 14%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,18 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,76 (quintete, J=6,78 Hz, 1H), 7,15-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 14

8-bencil-3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (308 mg), (3R)-3-etilmorfolina (193 mg), $Pd_2(dba)_3$ (31 mg), XPhos (64 mg) y terc-butóxido de sodio (216 mg) en tolueno (6 ml) se agitó en una atmósfera de argón calentando a 100ºC durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→33%) para dar el compuesto del título (132 mg, 33%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, J=7,54 Hz, 3H), 1,56-1,77 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 3,01 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 3,24 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,51-3,69 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,87-4,02 (m, 6H), 4,23 (dd, J=4,90, 3,01 Hz, 2H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,67 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 355 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 15

3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazine-2-carbaldehído

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (10 g), N-metilpropan-2-amina (10,5 ml), carbonato de potasio (13,9 g) y DMA (40 ml) se agitó a 80ºC durante 5 h. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico, y se concentraron. Esto se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(Etapa 2)

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (12,3 ml) a DMF (40 ml) a 0ºC La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (10 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 80ºC durante 5 h, se añadió agua (100 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→30%) para dar el compuesto del título (11,9 g, 2 etapas 83%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 1,27 (d, J=6,59 Hz, 6H), 3,06 (s, 3H), 4,96 (s an., 1H), 8,05 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 214 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 16

2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,8 g) a una disolución de 3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazina-2-

carbaldehído (8,6 g), N-benciletanolamina (7,3 g) y ácido acético (6,9 ml) en acetonitrilo (86 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa de carbonato de potasio 2 M (86 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→30%) para dar el compuesto del título (15,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,19 (d, J=6,59 Hz, 6H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,59-4,78 (m, 1H), 7,14-7,38 (m, 5H), 7,85 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 349 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 17

8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de terc-butóxido de potasio (5,8 g) en DMF (45 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (15,1 g) en DMF (30 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (acetato de etilo/hexano al 10%) para dar el compuesto del título (11 g, 87%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17 (d, J=6,59 Hz, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,99-3,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 7,15-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 18

3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazina-2-carbaldehído

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazine (40 g), p-tosilato de (3R)-3-metilmorfolina (91 g), carbonato de potasio (112 g) y DMSO (300 ml) se agitó a 80ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. Este se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(Etapa 2)

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (64 ml) a DMF (200 ml) de -10ºC a 0ºC La mezcla se agitó durante 10 min, y se añadió gota a gota una disolución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (100 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 60ºC durante la noche, se añadió agua (300 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (26,7 g, 2 etapas 41%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,41 (d, J=6,40 Hz, 3H), 3,31-3,52 (m, 1H), 3,61 (td, J=11,96, 2,83 Hz, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 1H), 4,07 (dd, J=11,68, 3,77 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,06 Hz, 1H), 4,38-4,55 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 19

2-[bencil({3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,37 g) a una disolución de 3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazina-2-carbaldehído (1,04 g), N-benciletanolamina (0,78 g) y ácido acético (0,74 ml) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→40%) para dar el compuesto del título (1,65 g, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,27 (d, J=7,2 Hz, 3H), 2,69-2,81 (m, 2H), 3,26 (td, J=12,7, 3,8 Hz, 1H), 3,50-3,66 (m, 3H), 3,68-3,92 (m, 7H), 4,01 (dd, J=11,5, 4,0 Hz, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 377 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 20

8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Se añadió terc-butóxido de potasio (0,59 g) a una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (1,65 g) en DMF (50 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 1 h. 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 magnésico, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→50%) para dar el compuesto del título (1,32 g, 89%) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,60 (td, J=11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,68-3,86 (m, 5H), 3,92 (s, 2H), 4,00 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 4,18-4,34 (m, 3H), 7,16-7,42 (m, 5H), 7,69 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 341 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 21

2-cloro-6-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,49 g), 2-metilpiperidina (1,76 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y DMA (10 ml) se agitó a 80ºC durante 22 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→20%) para dar el compuesto del título (1,85 g, 87%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 5H), 2,98 (td, J=12,9, 3,0 Hz, 1H), 4,06-4,25 (m, 1H), 4,51-4,67 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 213 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 22

3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,62 ml) a DMF (5 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-6-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina (1,85 g) en DMF (1 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 80ºC durante 16 h, se añadió agua (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (1,18 g, 57%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,30 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,46-1,65 (m, 1H), 1,65-1,92 (m, 5H), 3,13 (td, J=13,3, 3,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,80 (s an., 1H), 8,10 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 240 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 23

2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il]metil}amino)etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,56 g) a una disolución de 3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído (1,18 g), N-benciletanolamina (0,83 g) y ácido acético (0,84 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (1,63 g, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,43-1,83 (m, 7H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,96 (td, J=13,0, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,72 (s an., 1H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,49-4,59 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 375 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 24

8-bencil-3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de terc-butóxido de potasio (0,65 g) en DMF (4 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-il]metil}amino)etanol (1,63 g) en DMF (4 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→33%) para dar el compuesto del título (1,27 g, 78%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,43-1,84 (m, 6H), 2,88-3,03 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,53-4,65 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,71 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 339 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 25

3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,12 g), 2-metilpirrolidina (1,14 ml), carbonato de potasio (1,55 g) y DMA (7,5 ml) se agitó a 80ºC durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Este se usó sin purificación para la siguiente reacción.

(Etapa 2)

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,39 ml) a DMF (6 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (1 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 50ºC durante 20 h, se añadió agua (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→33%) para dar el compuesto del título (1,49 g, 2 etapas 88%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,30 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,83 (s an., 1H), 2,12 (s an., 4H), 3,54 (s an., 1H), 3,72 (s an., 1H), 7,91 (s an., 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 26

2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazin-2-il]metil}amino)etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,09 g) a una disolución de 3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído (1,49 g), N-benciletanolamina (1,19 g) y ácido acético (1,13 ml) en acetonitrilo (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→50%) para dar el compuesto del título (1,82 g, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,22 (d, J=6,44 Hz, 3H), 1,74 (dt, J=5,02, 2,60 Hz, 1H), 1,95-2,17 (m, 3H), 2,71-2,77 (m, 2H), 3,31-3,44 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 3H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,72 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 27

8-bencil-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de terc-butóxido de potasio (0,68 g) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazin-2-il]metil}amino)etanol (1,82 g) en DMF (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron

sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→33%) para dar el compuesto del título (1,38 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,22 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,73 (dt, J=4,71, 2,54 Hz, 1H), 1,91-2,17 (m, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 3H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,51 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 28

6-cloro-N-metil-N-(1-metilpropil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,49 g), N-metilbutan-2-amina (1,31 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y DMA (10 ml) se agitó a 80ºC durante 40 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→20%) para dar el compuesto del título (1,43 g, 72%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,49-1,66 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 4,44-4,58 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 200 $(M)^+$.

Ejemplo de referencia 29

3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,33 ml) a DMF (5 ml) a 0ºC La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución de 6-cloro-N-metil-N-(1-metilpropil)pirazin-2-amina (1,43 g) en DMF (1 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 80ºC durante 18 h, se añadió agua (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (1,43 g, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,88 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,15-1,32 (m, 3H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 8,06 (s an., 1H), 10,14 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 30

2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,0 g) a una disolución de 3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído (1,43 g), N-benciletanolamina (1,14 g) y ácido acético (1,08 ml) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→80%) para dar el compuesto del título (2,07 g, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,16 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 3H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,60 (t, J=4,92 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (sext, J=6,97 Hz, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 363 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 31

8-bencil-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de terc-butóxido de potasio (0,77 g) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (2,07 g) en DMF (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→80%) para dar el compuesto del título (1,44 g, 77%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,80-0,89 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,44 Hz, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,45-4,59 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 327 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 32

6-cloro-N-(ciclopropilmetil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (2,99 g), 1-ciclopropilmetanamina (2,14 g), carbonato de potasio (4,14 g) y DMA (20 ml) se agitó a 80ºC durante 23 h. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Este se usó sin purificación para la siguiente reacción.

ESI-MS: m/z 184 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 33

6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpirazin-2-amina

A una disolución de 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)pirazin-2-amina (0,60 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (3,06 ml, disolución 1,6 M en hexano) a -78ºC La mezcla se agitó a -78ºC durante 5 min, y se añadió gota a gota yodometano (1,02 ml) a la misma. La mezcla se agitó a -78ºC durante 30 min, y se agitó más a 0ºC durante 1 h. Se añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→15%) para dar el compuesto del título (0,46 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,25-0,32 (m, 2H), 0,51-0,59 (m, 2H), 0,93-1,11% (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,43 (d, J=6,78 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 198 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 34

3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (0,43 ml) a DMF (1 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución de 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpirazin-2-amina (0,46 g) en DMF (1 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 50ºC durante 16 h, se añadió agua (5 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→20%) para dar el compuesto del título (0,37 g, 71%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,34 (q, J=4,92 Hz, 2H), 0,55-0,68 (m, 2H), 1,01-1,16 (m, 1H), 1,57 (d, J=4,54 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,55 (d, J=6,82 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 35

2-[bencil({3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,51 g) a una disolución de 3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,37 g), N-benciletanolamina (0,29 g) y ácido acético (0,28 ml) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→40%) para dar el compuesto del título (0,5 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,27 (q, J=4,92 Hz, 2H), 0,49-0,59 (m, 2H), 0,96-1,12 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 2H), 3,12 (s, 3H),

3,40 (d, J=6,82 Hz, 2H), 3,59 (t, J=4,92 Hz, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,17-7,37 (m, 5H), 7,88 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 36

8-bencil-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,50 g) en DMF (3 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (0,19 g) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→40%) para dar el compuesto del título (0,36 g, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,26 (q, J=4,90 Hz, 2H), 0,44-0,60 (m, 2H), 0,95-1,13 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,67 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 37

6-cloro-N-ciclobutilpirazin-2-amina

Una disolución de 2,6-dicloropirazina (4,47 g), ciclobutanamina (3,8 ml) y carbonato de potasio (6,20 g) en DMA (30 ml) se agitó a 80ºC durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5-15%) para dar el compuesto del título (4,42 g, 80%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,70-1,99 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 2H), 4,16-4,31 (m, 1H), 4,91 (s an., 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 184 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 38

6-cloro-N-ciclobutil-N-metilpirazin-2-amina

A una disolución de 6-cloro-N-ciclobutilpirazin-2-amina (535 mg) en THF (30 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 2,4 ml) bajo una corriente de argón a -78ºC, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de yoduro de metilo (542 µl) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución saturada de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes acetato de etilo/hexano: 5→33%) para dar el compuesto del título (492 mg, 85%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,67-1,82 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 4,58-4,73 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 198 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 39

3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (4,3 ml) a DMF (20 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 6-cloro-N-ciclobutil-N-metilpirazin-2-amina (4,61 g) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a 50ºC durante 15 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) y se recristalizó en hexano-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (3,46 g, 66%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,73-1,90 (m, 2H), 2,16-2,42 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 4,79 (s an., 1H), 8,03 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 40

2-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,71 g) a una disolución de 3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,50 g), N-benciletanolamina (0,40 g) y ácido acético (0,38 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→60%) para dar el compuesto del título (0,74 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,66-1,81 (m, 2H), 2,09-2,34 (m, 4H), 2,70-2,77% (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,59 (t, J=5,09 Hz, 2H), 3,68 (s an., 1H), 3,74 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,55-4,71 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 41

8-bencil-N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,74 g) en DMF (4 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (0,28 g) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→40%) para dar el compuesto del título (0,48 g, 71%) en forma de un aceite amarillo pálido.

ESI-MS: m/z 325 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 42

N-bencil-6-cloro-N-(1-metiletil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (7,45 g), N-bencilpropan-2-amina (12,5 ml), carbonato de potasio (10,4 g) y DMA (50 ml) se agitó a 80ºC durante 15 h. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 2→10%) para dar el compuesto del título (1,55 g, 12%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,23 (d, J=6,78 Hz, 6H), 4,58 (s, 2H), 4,96 (quin, J=6,78 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 262 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 43

5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (5,6 ml) a DMF (12 ml) a 0ºC. La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadió gota a gota una disolución de N-bencil-6-cloro-N-(1-metiletil)pirazin-2-amina (3,40 g) en DMF (3 ml) a la misma. La mezcla se agitó a 100ºC durante 13 h, se añadió agua (50 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→20%) para dar el compuesto del título (2,42 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,29 (d, J=6,78 Hz, 6H), 4,73 (s, 2H), 4,94-5,26 (m, 1H), 7,16-7,38 (m, 5H), 7,85 (s an., 1H), 10,12 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 290 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 44

2-[bencil({5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,65 g) a una disolución de 5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazina-2-

carbaldehído (2,42 g), N-benciletanolamina (1,42 g) y ácido acético (1,43 ml) en acetonitrilo (14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→50%) para dar el compuesto del título (3,32 g, 94%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17-1,24 (m, 6H), 2,69-2,77 (m, 2H), 3,59 (t, J=5,27 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,80-4,99 (m, 1H), 7,14-7,39 (m, 10H), 7,63 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 425 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 45

N,8-dibencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de 2-[bencil({5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazin-2-il}metil)amino]etanol (3,32 g) en DMF (12 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1,05 g) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→30%) para dar el compuesto del título (2,55 g, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,02 (dt, J=13,28, 6,73 Hz, 1H), 7,19-7,35 (m, 10H), 7,41 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 389 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 46

N-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de N,8-dibencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,55 g) en metanol (20 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (260 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. Se añadió más $Pd(OH)_2$/C al 20% (500 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,95 g, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

ESI-MS: m/z 299 $(M+H)^+$

Ejemplo de referencia 47

3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Se añadió Boc_2O (1,56 g) a una disolución de N-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (1,15 g) y trietilamina (1,10 ml) en acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo-hexano) para dar un polvo incoloro. A una disolución de este en metanol (20 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (400 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 3 h. Se añadió más $Pd(OH)_2$/C al 20% (400 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,24 g, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,23 (d, J=6,40 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,91-4,03 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,39 (d, J=7,91 Hz, 1H), 4,60 (s an., 2H), 7,49 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 309 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 48

3-[(D_3)metil-(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota n-butil-litio (0,37 ml, disolución 1,6 M en hexano) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 15 min y se añadió gota a gota yoduro de metilo-D_3 (90 µl) a la misma. La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 h, y después a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato

de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→25%) para dar el compuesto del título (66 mg, 42%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,79-3,86 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,56-4,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 326 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 49

3-[etil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de 3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (137 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota hexametildisilazida de potasio (1,06 ml, disolución 0,5 M en tolueno) a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 15 min, y se añadió gota a gota yodoetano (105 µl) a la misma. La mezcla se agitó a 0ºC durante 1,5 h, y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→40%) para dar el compuesto del título (10 mg, 7%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,12-1,28 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,37 (q, J=7,16 Hz, 2H), 3,83 (d, J=4,52 Hz, 2H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,61 (s an., 2H), 4,74 (dt, J=13,56, 6,78 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 337 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 50

3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Una disolución de 2,6-dicloropirazina (4,47 g), N-metilpropan-1-amina (4,6 ml) y carbonato de potasio (6,20 g) en DMA (30 ml) se agitó a 80ºC durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto bruto. Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (5,5 ml) a DMF (30 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió una disolución del producto bruto obtenido en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 50ºC durante 14 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (4,76 g, 74%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,63-1,79 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,51-3,69 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 214 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 51

2-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,74 g) a una disolución de 3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,50 g), N-benciletanolamina (0,42 g) y ácido acético (0,40 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→40%) para dar el compuesto del título (0,75 g, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,94 (t, J=7,54 Hz, 3H), 1,63 (d, J=7,54 Hz, 2H), 2,71-2,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,15-7,36 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 349 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 52

8-bencil-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,75 g) en DMF (4 ml) se

añadió terc-butóxido de potasio (0,29 g) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 6 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (50 mg, 8%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,61-1,70 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 3H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 313 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 53

8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (213 mg) en THF (5 ml) se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (19 mg), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg) y hexametildisilazida de litio (disolución 1 M en THF, 1,16 ml) en una corriente de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó de 60ºC a 70ºC durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La capa acuosa se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→100%) para dar el compuesto del título (97 mg, 49%) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,93-3,08 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,43 (s an., 2H), 7,00-7,45 (m, 5H), 7,64 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 257 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 54

8-bencil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una mezcla de 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (100 mg), 2,5-hexanodiona (50 µl), ácido acético (164 µl) y tolueno (3 ml) se agitó a 80ºC durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo a temperatura ambiente, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→100%) para dar el compuesto del título (60 mg, 46%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,17 (s, 6H), 3,05-3,13 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,29-4,36 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,28-7,38 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 335 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 55

8-bencil-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una disolución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (100 mg), 2-metil-1H-imidazol (42 mg), yoduro de cobre (14 mg) y carbonato de cesio (236 mg) en DMF (2 ml) se agitó a 100ºC durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua (10 ml) al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 50→100%) para dar el compuesto del título (18 mg, 15%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 2,63 (s, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,30-4,43 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 8,32 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 322 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 56

8-bencil-2-cloro-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (500 mg), N-clorosuccinimida (257 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 50ºC durante 24 h. 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, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 0→40%) para dar el compuesto del título (437 mg, 79%) en forma de un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,38 (quin, J=6,59 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 347 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 57

8-bencil-2-bromo-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (500 mg), N-bromosuccinimida (342 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 50ºC durante 24 h. 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, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 0→40%) para dar el compuesto del título (122 mg, 20%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,13-1,24 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 2,93-3,06 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,28-4,44 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 391 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 58

3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,0 g), $Pd(OH)_2$/C al 20% (200 mg) y metanol (20 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron Boc_2O (2,1 g), disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) y THF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 3→40%) para dar el compuesto del título (2,2 g, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,87 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,57-4,81 (m, 3H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 59

2-bromo-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), N-bromosuccinimida (608 mg) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. 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 y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 3→30%) para dar el compuesto del título (915 mg, 74%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,77-3,92 (m, 2H), 4,25-4,41 (m, 3H), 4,60 (s an., 2H).

ESI-MS: m/z 401 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 60

2-metil-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 2-bromo-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg), ácido metilborónico (119 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), trifosfato de potasio (423 mg) y DME (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 90ºC durante 16 h. 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, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 3→40%) para dar el compuesto del título (109 mg, 65%) en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,16 (d, J=6,82 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,79-3,95 (m, 3H), 4,25-4,38 (m, 2H), 4,63 (s an., 2H).

ESI-MS: m/z 337 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 61

8-bencil-3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (300 mg), isopropiltiol (0,121 ml) y carbonato de potasio (451 mg) en DMF (5 ml) se agitó calentando a 100ºC durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 3→40%), y además por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (111 mg, 32%) en forma de un aceite amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,40 (d, J=6,8 Hz, 6H), 2,98-3,12 (m, 2H), 3,7% (s, 2H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,21-4,32 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 5H), 8,07 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 316 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 62

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una disolución de 3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazina-2-carbaldehído (321 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (351 mg) y ácido acético (258 µl) en acetonitrilo (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (477 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (370 mg, 70%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,19 (d, J=6,4 Hz, 6H), 2,54-2,72 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 5H), 3,60-3,98 (m, 5H), 4,33 (s an., 1H), 4,61-4,76 (m, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 63

(6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (363 mg) en DMF (5 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (124 mg) a 0ºC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (270 mg, 82%).

ESI-MS: m/z 357 $(M+H)^+$.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,17 (dd, J=7,9, 6,8 Hz, 6H), 2,87 (3H, s), 2,88-3,10 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,46-3,55 (1H, m), 3,61-3,87 (4H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,27-4,37 (1H, m, J=9,3, 5,4, 5,4, 2,1 Hz), 4,69-4,84 (1H, m), 7,21-7,36 (5H, m), 7,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 64

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una disolución de 3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído (342 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (351 mg) y ácido acético (258 µl) en acetonitrilo (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (477 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (389 mg, 64%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,48-1,69 (m, 3H), 2,54-2,72 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,29-3,40 (m, 5H), 3,61-3,79 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 3H), 4,35-4,52 (m, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 407 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 65

(6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (385 mg) en DMF (10 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (126 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 20→50%) para dar el compuesto del título (300 mg, 86%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,78-0,91 (m, 3H), 1,08-1,19 (m, 3H), 1,47-1,59 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 1H), 3,61-3,87 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 371 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 66

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una disolución de 3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído (427 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 µl) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→50%) para dar el compuesto del título (579 mg, 74%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,93 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,53-1,71 (m, 3H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 5H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,60-3,79 (m, 2H), 3,82-3,96 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 67

(6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una disolución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (574 mg) en DMF (15 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (197 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→33%) para dar el compuesto del título (468 mg, 90%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 0,92 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,61-3,87 (m, 4H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,60 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 357 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 68

2-cloro-6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina

Una disolución de 2,6-dicloropirazina (1,18 g), 2-(metoximetil)pirrolidina (1,0 g) y carbonato de potasio (1,64 g) en DMA (15 ml) se agitó a 80ºC durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→15%) para dar el compuesto del título (1,45 g, 80%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,93-2,19 (m, 4H), 3,33-3,45 (m, 5H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 69

3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,2 ml) a DMF (10 ml) a 0ºC, y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 2-cloro-6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina (1,45 g) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a 50ºC durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 5→50%) para dar el compuesto del título (1,04 g, 64%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,94-2,33 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,38-3,82 (m, 4H), 4,23-4,60 (m, 1H), 8,02 (s an., 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 256 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 70

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una disolución de 3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbaldehído (511 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 µl) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (583 mg, 67%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,91-2,17 (m, 4H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,27-3,43 (m, 10H), 3,46-3,79 (m, 4H), 3,82-3,96 (m, 3H), 4,13-4,34 (m, 2H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,80 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 435 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 71

(6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

A una disolución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (578 mg) en DMF (10 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (179 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (467 mg, 88%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,93-2,14 (m, 4H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,28-3,43 (m, 8H), 3,47-4,01 (m, 8H), 4,16-4,35 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,58 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 399 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 72

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una disolución de 3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (451 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 µl) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (674 mg, 83%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,65-1,81 (m, 2H), 2,09-2,33 (m, 4H), 2,53-2,72 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 5H), 3,59-3,79 (m, 2H), 3,81-3,96 (m, 3H), 4,30 (s an., 1H), 4,54-4,69 (m, 1H), 7,16-7,34 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 405 $(M+H)^+$.

Ejemplo de referencia 73

(6R)-8-bencil-N-ciclobutil-6-(metoximetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

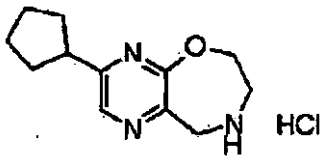
A una disolución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (670 mg) en DMF (10 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (223 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes: acetato de etilo/hexano 10→50%) para dar el compuesto del título (530 mg, 87%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,61-1,79 (m, 2H), 2,08-2,32 (m, 4H), 2,88-3,10% (m, 5H), 3,39 (s, 3H), 3,50 (dd, J=10,2, 5,3 Hz, 1H), 3,60-3,88 (m, 4H), 3,91-4,02 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,60 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 369 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1

hidrocloruro de 3-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



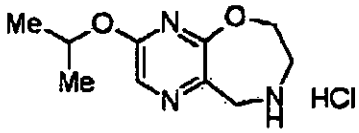
Una mezcla de 8-bencil-3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (290 mg), Pd/C al 10% (150 mg) y metanol (3 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 4 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,75 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (165 mg, 68%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,44-1,86 (m, 6H), 1,87-2,13 (m, 2H), 3,07-3,28 (m, 1H), 3,46-3,64 (m, 2H), 4,36-4,63 (m, 4H), 8,33 (s, 1H), 9,87 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 220 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

hidrocloruro de 3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



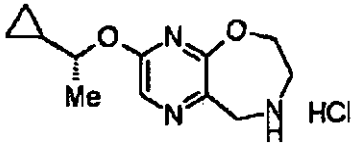
Una mezcla de 8-bencil-3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (137 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (100 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 1 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,42 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (83,7 mg, 74%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,31 (d, J=6,03 Hz, 6H), 3,55 (dt, J=4,57, 2,52 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,49 (dt, J=4,52, 2,45 Hz, 2H), 5,13 (quintet, J=6,17 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,64 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 210 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

hidrocloruro de 3-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



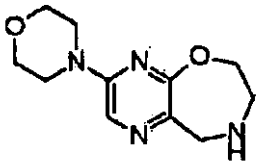
A una disolución de 8-bencil-3-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (32,9 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,11 ml), y la mezcla se agitó a 90ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,45 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (8,6 mg, 3%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,35 (d, 2H), 0,42-0,60 (m, 2H), 1,01-1,25 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,03 Hz, 3H), 3,45-3,64 (m, 2H), 4,29-4,67 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 9,55 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 236 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

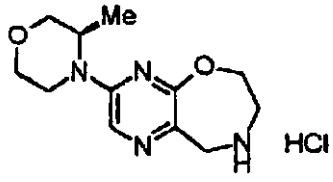


Una mezcla de 8-bencil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (259 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (300 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; metanol/acetato de etilo 0→10%) y se recristalizó (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (54,1 mg, 29%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,11-3,35 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 4H), 3,73-3,88 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,17-4,34 (m, 2H), 7,71 (s, 1H)

Ejemplo 5

hidrocloruro de 3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (124 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (60 mg) y metanol (3 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,28 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (62,6 mg, 60%) en forma de cristales incoloros.

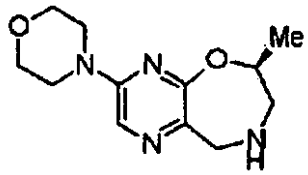
RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,15 (d, 3H), 3,12 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,39-3,55 (m, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,82-3,99 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 3H), 4,38 (dt, J=4,43, 2,50 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,59 (s an., 2H)

Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (733 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (300 mg) y metanol (5 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 5→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,8 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título en forma de cristales (418 mg, 68%).

Difracción de rayos X de polvo del cristal: 2θ (°) = 5,14, 9,76, 10,36, 12,24, 15,62, 16,14, 16,96, 18,98, 20,66, 20,90, 22,68, 23,74, 24,86

Ejemplo 6

(6S)-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino [2,3-f][1,4]oxazepina



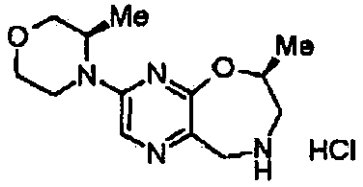
Una mezcla de (6S)-8-bencil-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (70 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (70 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 20→100%) y se recristalizó (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (11,1 mg, 21%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,40 (d, 3H), 3,00 (dd, J=14,20, 9,66 Hz, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,41-3,57 (m, 4H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,90-4,04 (m, 1H), 4,06-4,19 (m, 1H), 4,19-4,33 (m, 1H), 7,69 (s, 1H)

ESI-MS: m/z 251 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

hidrocloruro de (6S)-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



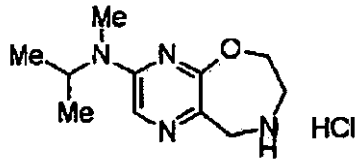
Una mezcla de (6S)-8-bencil-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (233 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (200 mg) y metanol (4 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,42 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (94,7 mg, 48%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,14 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,37 (d, J=6,40 Hz, 3H), 3,13 (td, J=12,62, 3,77 Hz, 1H), 3,38-3,56 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,77-4,02 (m, 3H), 4,18 (d, J=15,07 Hz, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 4,43 (d, J=14,69 Hz, 1H), 4,49-4,65 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,79 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 265 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

hidrocloruro de N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (79 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (80 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 1 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,19 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (37,3 mg, 57%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,12 (d, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,49 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,36 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,66 (quintete, J=6,69 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,53 (s an., 2H)

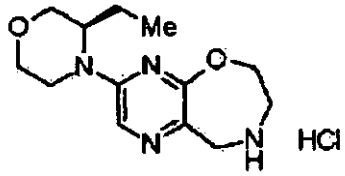
ESI-MS (base libre): m/z 223 $(M+H)^+$.

El compuesto del título (300 mg) se disolvió en metanol (aproximadamente 6 ml), y la mezcla se filtró. El disolvente se evaporó mientras se agitaba el filtrado a 5ºC en una corriente de nitrógeno, y los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales (280 mg).

Difracción de rayos X de polvo del cristal: 2θ (°) = 8,10, 10,26, 12,90, 16,28, 16,70, 19,98, 23,02, 24,14, 24,60, 26,04

Ejemplo 9

hidrocloruro de 3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



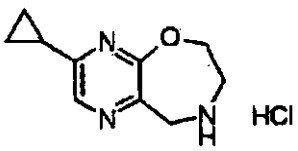
Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (130 mg), $Pd(OH)_2$/C al 20% (80 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 1 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,27 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (66,7 mg, 60%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,84 (t, J=4,90 Hz, 3H), 1,46-1,86 (m, 2H), 3,12 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,37-3,56 (m, 4H), 3,75-4,02 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,38 (d, J=4,14 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 9,53 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 265 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

hidrocloruro de 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



A una disolución de 8-bencil-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (79,9 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,033 ml), y la mezcla se agitó a 100ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a

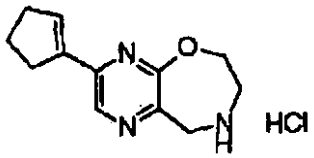
60ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (0,6 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (10,2 mg, 16%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,81-0,94 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,95-2,26 (m, 1H), 3,53 (dt, J=4,43, 2,50 Hz, 2H), 4,29-4,61 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 9,72 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 192 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

hidrocloruro de 3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



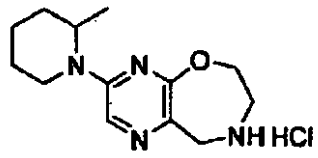
A una disolución de 8-bencil-3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (99 mg) en tolueno (1 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,038 ml), y la mezcla se agitó a 90ºC durante 4 h. Se añadió más cloroformiato de 1-cloroetilo (0,038 ml) y la mezcla se agitó a 90ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a 60ºC durante 0,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básica (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 10→100%). A una disolución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,18 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (41,1 mg, 50%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,98 (quintete, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 3,56 (dt, J=4,71, 2,54 Hz, 2H), 4,36-4,61 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,70 (s an., 2H)

ESI-MS (base libre): m/z 218 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

hidrocloruro de 3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



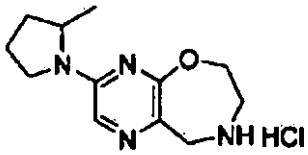
A una disolución de 8-bencil-3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (0,65 g) en metanol (20 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (0,13 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (20 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (628 µl) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,40 g, 73%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J=4,1 Hz, 1H), 1,50-1,80 (m, 5H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 4,12 (dd, J=13,2, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,37 (dt, J=4,5, 2,3 Hz, 2H), 4,60 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,66 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 249 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

hidrocloruro de 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



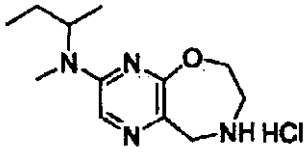
A una disolución de 8-bencil-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (0,51 g) en metanol (15 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ al 20% (0,08 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (15 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (430 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,30 g, 71%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,10-1,20 (m, 3H), 1,62-1,76 (m, 1H), 1,88-2,12 (m, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 3H), 4,12 (quin, J=5,77 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 4,31-4,45 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 9,68 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

hidrocloruro de N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



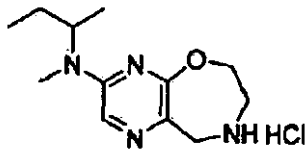
A una disolución de 8-bencil-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,64 g) en metanol (20 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ al 20% (0,13 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (20 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (540 µl) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,44 g, 82%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,76 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,53 (tq, J=13,68, 6,78 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,49 (s an., 2H), 4,30 (s an., 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,58 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

hidrocloruro de N-metil-N-[(1R o S)-1-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



(Etapa 1)

A una disolución de hidrocloruro de N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,38 g) en tetrahidrofurano-acetato de etilo (1:1, 20 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (8,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción obtenida se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. El producto bruto obtenido se resolvió ópticamente por CHIRALPAKAD JG0001, DI 50 mm×500 mmL fabricado por Daicel Chemical Industries Limited (disolvente: etanol/hexano al 80%) para dar el compuesto A (147 mg, ee >99,9%) con tiempo de retención de 12,1 min y el compuesto B (146 mg, ee 99,8%) con tiempo de retención de 15 min, cada uno en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2)

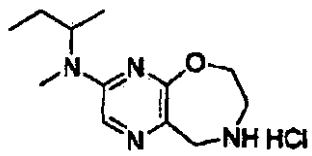
A una disolución del compuesto A (147 mg, ee >99,9%) obtenido en la etapa 1 mencionada antes, en acetato de etilo (6 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (170 µl), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,11 g, 65%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,76 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,53 (dq, J=13,70, 6,99 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,47 (dt, J=4,62, 2,40 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,37 (dt, J=4,33, 2,35 Hz, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,73 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

hidrocloruro de N-metil-N-[(1R o S)-1-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



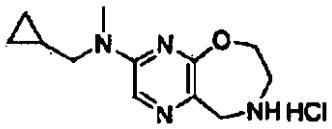
A una disolución del compuesto B (146 mg, ee 99,8%) obtenido en la etapa 1 del ejemplo 15, en acetato de etilo (6 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (170 µl), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,10 g, 65%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,75 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,45-1,62 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,48 (dt, J=4,33, 2,35 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,36 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,54 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

hidrocloruro de N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



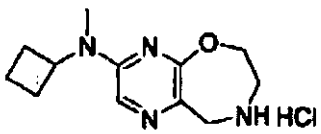
A una disolución de 8-bencil-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,36 g) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (70 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (300 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (197 mg, 67%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,23-0,32 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,94-1,08 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,41 (d, J=6,82 Hz, 2H), 3,48 (dt, J=4,73, 2,18 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,37 (dt, 4,54, 2,27 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,70 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

hidrocloruro de N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



A una disolución de 8-bencil-N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,48 g) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (90 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido

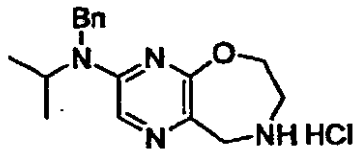
en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (400 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (257 mg, 65%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,56-1,75 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 3H), 3,47 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,38 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 4,71 (t, J=8,52 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,87 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

hidrocloruro de N-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



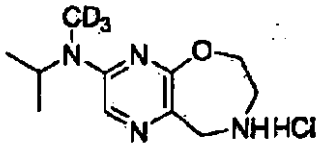
A una disolución de N,8-dibencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,55 g) en metanol (20 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (260 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. Se añadió más $Pd(OH)_2$/C al 20% (500 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (1,95 g). Se disolvieron 53 mg de este aceite en acetato de etilo (1 ml), se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (49 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (47 mg, 79%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,15 (d, J=6,40 Hz, 6H), 3,47 (s an., 2H), 4,28 (s an., 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,82 (quin, J=6,59 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 9,67 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 299 $(M+H)^+$

Ejemplo 20

hidrocloruro de N-(D_3) metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino [2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



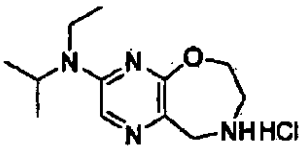
A una disolución de terc-butilo 3-[(D_3)metil-(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilate (66 mg) en acetato de etilo (0,5 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. A una disolución del producto bruto obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (156 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6 mg, 61%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,12 (d, J=6,78 Hz, 6H), 3,48 (dt, J=4,80, 2,31 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,35 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,66 (quin, J=6,69 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,48 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

hidrocloruro de N-etil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



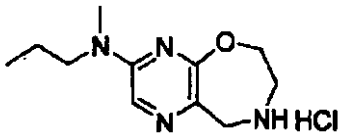
A una disolución de 3-[etil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (10 mg) en acetato de etilo (0,1 ml) se añadió disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se hizo básica con disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. A una disolución del producto bruto obtenido en metanol (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (33 µl), y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (10 mg, 100%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,06-1,22 (m, 9H), 3,40 (q, J=7,03 Hz, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,33-4,40 (m, 2H), 4,61 (dt, J=13,28, 6,73 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,47 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

hidrocloruro de N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



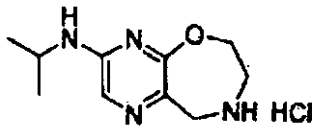
A una disolución de 8-bencil-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (50 mg) en metanol (4 µl) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (10 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (2 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (44 µl) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27 mg, 65%) en forma de un polvo incoloro.

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 0,86 (t, J=7,16 Hz, 3H), 1,54 (dq, J=14,18, 6,83 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,47 (d, J=6,03 Hz, 4H), 4,22-4,44 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 9,68 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 223 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23

hidrocloruro de N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

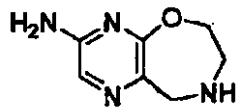


Se agitaron 3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (72 mg) y TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió al residuo una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con una disolución mixta de acetato de etilo-THF (1:1). El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y la mezcla se purificó usando una resina de intercambio iónico (Argonaut Inc., columna SPE MP-TsOH) (eluyente: amoniaco/metanol 2 M). Al residuo obtenido se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,184 ml) y la mezcla se recristalizó en etanol-éter dietílico-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (27 mg, 48%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,14 (d, J=6,4 Hz, 6H), 3,45 (s an., 2H), 3,79-3,98 (m, 1H), 4,25 (s an., 2H), 4,31-4,38 (m, 2H), 7,28 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,50 (s an., 2H).

Ejemplo 24

6,7,8,9-tetrahidropirazino [2,3-f][1,4] oxazepin-3-amina

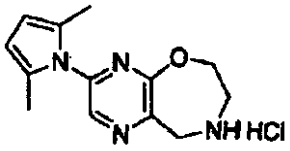


Una mezcla de 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (87 mg), $Pd(OH)_2/C$ al 20% (150 mg) y metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 1 h. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (etanol-hexano) para dar el compuesto del título (19,7 mg, 35%) en forma de cristales incoloros.

RMN ^1H ($CDCl_3$): δ 3,08-3,43 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,22 (d, J=9,42 Hz, 2H), 4,44 (s an., 2H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 25

hidrocloruro de 3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



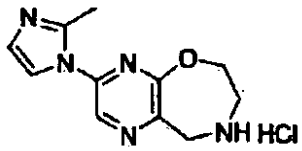
A una disolución de 8-bencil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (60 mg) en metanol (4 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ al 20% (10 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (4 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (50 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró para dar el compuesto del título (28 mg, 56%) en forma de un polvo marrón.

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,11 (s, 6H), 3,30-3,90 (m, 2H), 4,53-4,73 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 10,10 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 245 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

hidrocloruro de 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

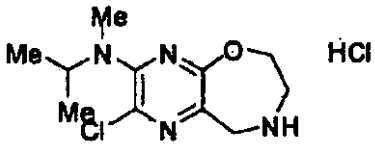


A una disolución de 8-bencil-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (18 mg) en metanol (2,5 ml) se añadió $Pd(OH)_2/C$ al 20% (10 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. A una disolución del producto bruto obtenido en metanol (0,3 ml) se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (410 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6 mg, 61%) en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 2,59 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,62-4,70 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,88 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,27 (s an., 2H).

Ejemplo 27

hidrocloruro de 2-cloro-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



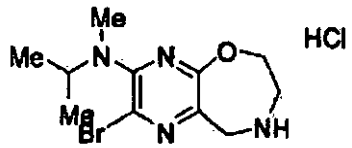
A una disolución de 8-bencil-2-cloro-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (200 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,075 ml), y la mezcla se agitó a 80ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 80ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (metanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (102 mg, 60%) en forma de cristales amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,16 (d, J=6,44 Hz, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 3H), 4,43 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 9,63 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 257 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

hidrocloruro de 2-bromo-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



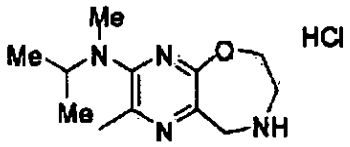
A una disolución de 8-bencil-2-bromo-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (122 mg) en tolueno (2 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,040 ml), y la mezcla se agitó a 80ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 80ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (metanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (59 mg, 56%) en forma de cristales amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,16 (d, J=6,82 Hz, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,53 (s an., 2H), 4,22-4,38 (m, 3H), 4,42-4,50 (m, 2H), 9,61 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 301 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

hidrocloruro de N,2-dimetil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



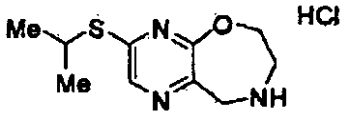
Una mezcla de 2-metil-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-8(9H)-carboxilato de terc-butilo (109 mg) y cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 2 N (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se hizo básica con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron metanol (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (0,325 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (67 mg, 76%) en forma de un polvo incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,13 (d, J=6,44 Hz, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,49 (s an., 2H), 3,99 (dt, J=13,16, 6,48 Hz, 1H), 4,23-4,41 (m, 4H), 9,66 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

hidrocloruro de 3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



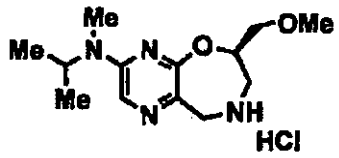
A una disolución de 8-bencil-3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (111 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,042 ml), y la mezcla se agitó a 80ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de disolventes; acetato de etilo/hexano 3→40%). Al aceite obtenido se añadió metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 80ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (19,2 mg, 21%) en forma de cristales amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,36 (d, J=6,8 Hz, 6H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,89 (quin, J=6,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,49-4,57 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,65 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 226 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

hidrocloruro de (6R)-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



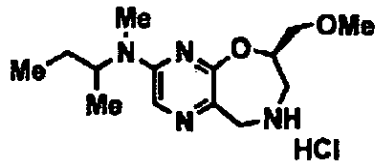
A una disolución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (261 mg) en metanol (7 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (40 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (200 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (136 mg, 61%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,12 (dd, J=10,0, 6,6 Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,24-3,43 (m, 4H), 3,45-3,70 (m, 3H), 4,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,38-4,75 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 9,66 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 267 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

hidrocloruro de (6R)-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



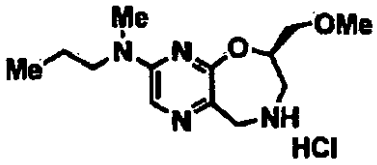
A una disolución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (297 mg) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (40 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (220 µl), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (141 mg, 55%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 0,69-0,81 (m, 3H), 1,04-1,14 (m, 3H), 1,45-1,63 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,46-3,69 (m, 3H), 4,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,38-4,63 (m, 3H), 7,80-7,95 (m, 1H), 9,64 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 282 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

hidrocloruro de (6R)-6-(metoximetil)-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

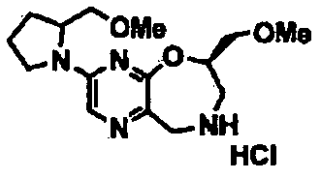


A una disolución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (465 mg) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (50 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (359 µl), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (223 mg, 56%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6: δ 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,47-1,63 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,23-3,69 (m, 9H), 4,16 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,78 (s an., 2H)

Ejemplo 34

hidrocloruro de (6R)-6-(metoximetil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina



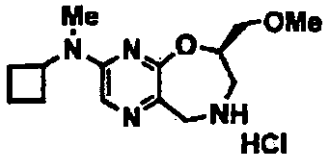
A una disolución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (329 mg) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (40 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (227 µl), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (155 mg, 54%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,85-2,08 (m, 4H), 3,21-3,45 (m, 10H), 3,45-3,69 (m, 4H), 4,12-4,25 (m, 2H), 4,43 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,81 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 309 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

hidrocloruro de (6R)-N-ciclobutil-6-(metoximetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina



A una disolución de (6R)-8-bencil-N-ciclobutil-6-(metoximetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (390 mg) en metanol (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$/C al 20% (50 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. A una disolución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (291 µl), y la mezcla se agitó durante 5,5 h. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (206 mg, 62%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,58-1,73 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 8H), 3,46-3,68 (m, 3H), 4,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,82 (s an., 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 279 $(M+H)^+$.

Ejemplo de formulación 1

(1)	El compuesto del ejemplo 1	10 mg
(2)	Lactosa	60 mg
(3)	Almidón de maíz	35 mg
(4)	Hidroxipropilmetilcelulosa	3 mg
(5)	Estearato magnésico	2 mg

Una mezcla de 10 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 1, 60 mg de lactosa y 35 mg de almidón de maíz, se granula usando 0,03 ml de una disolución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 10% en peso (3 mg como hidroxipropilmetilcelulosa), y después se seca a 40ºC y se tamiza. Los gránulos así obtenidos se mezclan con 2 mg de estearato magnésico y se comprimen. Los comprimidos no recubiertos obtenidos se recubren con azúcar con una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. A los comprimidos recubiertos así obtenidos se les da un baño de cera de abeja para dar los comprimidos finalmente recubiertos.

Formulación de ejemplo 2

(1)	El compuesto del ejemplo 1	10 mg
(2)	Lactosa	70 mg
(3)	Almidón de maíz	50 mg
(4)	Almidón soluble	7 mg
(5)	Estearato magnésico	3 mg

El compuesto (10 mg) obtenido en el ejemplo 1 y 3 mg de estearato magnésico se granulan con 0,07 ml de una disolución acuosa de almidón soluble (7 mg como almidón soluble), se seca, y se mezcla con 70 mg de lactosa y 50 mg de almidón de maíz. La mezcla se comprima para dar comprimidos.

Formulación de referencia de ejemplo 1

(1)	Rofecoxib	5,0 mg
(2)	Cloruro sódico	20,0 mg
(3)	Agua destilada	cantidad para hacer un volumen total de 2,0 ml

Se disuelven el rofecoxib (5,0 mg) y 20,0 mg de cloruro sódico en agua destilada, y se añade agua para hacer un volumen total de 2,0 ml. La disolución se filtra y se carga en una ampolla de 2 ml en condiciones estériles. La ampolla se esteriliza y después se sella para dar una disolución para inyección.

Formulación de referencia de ejemplo 2

(1)	Rofecoxib	50 mg
(2)	Lactosa	34 mg
(3)	Almidón de maíz	10,6 mg
(4)	Almidón de maíz (pasta)	5 mg
(5)	Estearato magnésico	0,4 mg
(6)	Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
	Total	120 mg

Los productos (1) a (6) mencionados antes se mezclan de acuerdo con un método convencional y se forman comprimidos con la mezcla mediante una máquina de formación de comprimidos para dar un comprimido.

Formulación de ejemplo 3

La formulación preparada en la formulación de ejemplo 1 o 2, y la formulación preparada en la formulación de referencia de ejemplo 1 o 2 se combinan.

Ejemplo experimental 1

La actividad de agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2C} del compuesto de la presente invención se evaluó basándose en los cambios en la concentración de calcio intracelular por el siguiente método. Después de transcripción, el 5-HT_{2C} sufre la edición del ARN del segundo bucle intracelular, que da como resultado el cambio de 3 aminoácidos y 14 isoformas de receptor. La célula CHO que expresa establemente 5-HT_{2C} que expresa el tipo VSV de la isoforma establemente, se adquirió en Euroscreen S.A., y se cultivó en medio UltraCHO (BioWhittaker) que contenía suero bovino dializado al 1% y G418 400 µg/ml. Las células se cultivaron en una placa de fondo negro transparente de 384 pocillos (PE Biosystems) con 5000 células/pocillo, y se cultivaron durante 24 h en un incubador de CO_2, y se evaluaron los cambios en la concentración de calcio intracelular mediados por el receptor 5-HT_{2C}

usando el kit Calcium Kit-Fluo 3 (Dojindo Laboratories). Se preparó un tampón de kit de calcio que contenía probenecid 2,5 mM, Pluronic F-127 al 0,04% y Fluo-3 AM 2,5 µg (colorante fluorescente indicador de calcio) y se usó como una disolución de carga de Fluo-3 (contenida en el kit de Dojindo Laboratories Calcium Kit). La disolución de carga se incubó a 37ºC, el medio en los pocillos de la placa de cultivo celular se separó y se añadió la disolución de carga a cada pocillo mediante 40 µl. Las células se hicieron reaccionar a 37ºC durante 1 h para permitir la absorción de Fluo-3 AM en las células y se lavaron.

El compuesto de la presente invención se diluyó con el tampón de kit de calcio y se dispensó en cada pocillo de la placa de 384 pocillos (REMP) mediante 40 µl, para dar una placa de compuesto de ensayo. La placa de cultivo celular y la placa de compuesto de ensayo se ajustaron en un lector de placa Fluometric Imaging (FLIPR, Molecular Devices), y se midieron los cambios en la concentración de calcio intracelular. Un aumento de la intensidad de la fluorescencia de Fluo-3 se corresponde con un aumento de la concentración de calcio intracelular mediada por un receptor. Los cambios en la intensidad de la fluorescencia intracelular se midieron cada segundo con una cámara CCD de FLIPR y, después de medición durante 5 s antes de la adición del compuesto, se añadió una disolución diluida del compuesto de la presente invención mediante 20 µl en cada pocillo de la placa de cultivo celular usando un dispensador automático en FLIPR.

La actividad agonista se evaluó basándose en la diferencia del nivel de fluorescencia obtenido restando la intensidad de la fluorescencia antes de la adición del compuesto a la intensidad de la fluorescencia máxima después de su adición. Los resultados se muestran en la tabla 1. La actividad del compuesto de ensayo se muestra por la proporción (%) respecto a la respuesta máxima por 5-HT.

Tabla 1

Nº de ejemplo del compuesto de ensayo	proporción (%) respecto a la respuesta máxima por 5-HT (1 µM)
2	93
5	95
6	102
7	108
8	95
9	103
10	89

Ejemplo experimental 2

La absorbabilidad oral del compuesto de la presente invención se puede evaluar por la biodisponibilidad después de administración oral como se muestra a continuación.

El compuesto de la presente invención se administra por vía intravenosa y vía oral a ratas IGS. Después de la toma de muestras de sangre seriada, se preparan muestras de plasma de rata. La concentración en el plasma se mide usando cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), y la biodisponibilidad por administración oral se calcula a partir de la proporción del área bajo la curva.

Ejemplo experimental 3

La fototoxicidad del compuesto de la presente invención se evalúa midiendo la viabilidad celular entre la irradiación de luz y la no irradiación, según el siguiente método, o el método descrito en la *OECD Guideline for testing of chemicals*: 432 ensayo de fototoxicidad in vitro 3T3 NRU (13 de abril, 2004), o un método análogo al mismo.

Se siembran células de la línea celular embrionaria de ratón BALB/3T3 clon A31 en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco) que contenía suero de ternero al 10% en una placa de 384 pocillos, con $2{,}5 \times 10^3$ células/pocillo, y se cultivaron en un incubador a 37ºC, 5% de CO_2 durante 1 día. El medio de cultivo se separa, se añade el compuesto de la presente invención disuelto en EBSS (disolución salina equilibrada de Earle) que contenía HEPES 10 mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) y la mezcla se cultiva en un incubador a 37ºC, 5% de CO_2 durante 1 h, y se somete a un tratamiento de irradiación con luz usando un simulador solar (SXL-2500V2, Seric). Como testigo, se prepara un grupo de tratamiento sin irradiación. Se separa el compuesto, se añade DMEM que contiene suero de ternero al 10%, y la mezcla se cultiva en un incubador a 37ºC, 5% de CO_2 durante 1 h. El contenido de ATP de la célula se cuantifica usando ATPLite™-M (PerkinElmer), y se compara la viabilidad celular entre el grupo sin irradiación y el grupo con irradiación.

Ejemplo experimental 4

La fototoxicidad del compuesto de la presente invención se evalúa determinando la presencia o ausencia de reacción en la piel tras la irradiación con luz usando el siguiente método, o los métodos mostrados en las referencias citadas (p. ej., (1) Forbes, P. D., Urbach, F. and Davies, R. E. (1977). “Phototoxicity Testing of Fragrance Raw Materials”. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, Vol. 15, pp. 55-60, (2) Sambuco, C. P. and Forbes, P. D. (1984). “Quantitative Assessment of Phototoxicity in the Skin of Hairless Mice”. *Fd. Chem. Toxic.*, Vol. 22, no. 3, pp. 233-236 etc.) según

la *Guidance for Industry: photosafety testing*; May 2003 expedida por el U.S. Dept of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), Rockville (MD).

El compuesto de la presente invención se suspende en disolución de metilcelulosa y se administra por vía oral a ratones hembra sin pelo (Hos:HR-1, aproximadamente 8 semanas de edad, peso corporal de 10-30 g) con dosis de hasta 2000 mg/kg. Después de la administración, los ratones se anestesian por administración intraperitoneal de una disolución acuosa de hidrato de cloral (60 mg/ml, aproximadamente 0,15 ml/ratón). El ratón se fija en posición boca abajo, y el cuerpo entero se cubre con una lámina de aluminio con un agujero de aproximadamente 1,3 cm (diámetro). Se inician los rayos ultravioleta correspondientes a 0,5 MED (dosis mínima de eritema) generados por un sistema de irradiación de luz solar (SXL-5009V1, Seric) en el momento que corresponde a la Tmáx del compuesto de la presente invención a lo largo de la parte media dorsal a través del agujero (aproximadamente 1,3 cm de diámetro) durante 0,5 h. La presencia o ausencia de una reacción en la piel en la parte irradiada de los ratones, se observa durante 3 días desde la irradiación, y se evalúa la fototoxicidad del compuesto de la presente invención. Para la evaluación, se usan los resultados de observación de la reacción de la piel del grupo de administración oral de disolución de metilcelulosa al 0,5% en p/v como testigo negativo y los del grupo de administración oral de hidrocloruro de lomefloxacina 100 mg/kg se usan como un testigo positivo.

Ejemplo experimental 5

El efecto del compuesto de la presente invención para la incontinencia urinaria de esfuerzo se puede medir comparando la presión en el punto de escape antes y después de la administración del compuesto como se muestra a continuación.

Ratas hembra SD (peso corporal de 180-350 g) se anestesian con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la médula espinal se corta a nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añade anestesia de halotano (Takeda Pharmaceutical Company Limited) según sea necesario. Las ratas se fijan en una posición dorsal, y se colocan dos catéteres permanentes (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Uno de los catéteres se llena con disolución salina teñida con colorante azul de Evans (Merck), y se conecta a una jeringa de 50 ml (TERUMO CORPORATION) fijada en una bomba de infusión (KD Scientific) mediante una válvula de 3 vías. El otro catéter se conecta a un transductor de presión (DX-100; NIHON KOHDEN CORPORATION), y las señales del transductor se transmiten a un ordenador por un amplificador (unidad de amplificación de presión sanguínea AP-641G; NIHON KOHDEN CORPORATION) y un analizador de datos (BIOPAC; MP100), y se registra en un disco duro. Los datos se analizan en el ordenador usando un software (BIOPAC; AcqKnowledge). Se inyecta disolución salina en la vejiga usando la bomba de infusión a una velocidad de 360 ml/h, se detiene la infusión en el momento en que se observa escape de fluido del conducto uretral, y la disolución en la vejiga se descarga abriendo la válvula de 3 vías. La presión intravesical máxima durante la infusión se considera como una presión del punto de escape, que se mide repetidamente hasta que el valor se estabiliza, y el valor medio de las tres últimas mediciones se considera el dato. El compuesto de la presente invención se disuelve en DMA/PEG400 (1:1) y se administra por vía intravenosa 0,5 ml/kg. La presión del punto de escape se compara antes y después de la administración.

Ejemplo experimental 5a

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para la incontinencia urinaria de esfuerzo comparando la presión del punto de escape antes y después de la administración del compuesto como se muestra a continuación.

Ratas hembra SD (peso corporal de 200-270 g) se anestesiaron con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la médula espinal se cortó a nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añadió anestesia de isoflurano según fuera necesario. Las ratas se fijaron en una posición dorsal, y se colocaron dos catéteres permanentes (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Uno de los catéteres se llenó con disolución salina teñida con colorante azul de Evans (Merck), y se conectó a una jeringa de 50 ml (TERUMO CORPORATION) fijada en una bomba de infusión (KD Scientific) mediante una válvula de 3 vías. El otro catéter se conectó a un transductor de presión (DX-100; NIHON KOHDEN CORPORATION), y las señales del transductor se transmitieron a un ordenador por un amplificador (unidad de amplificación de presión sanguínea AP-641G; NIHON KOHDEN CORPORATION) y un analizador de datos (BIOPAC; MP100), y se registraron en un disco duro. Los datos se analizaron en el ordenador usando un software (BIOPAC; AcqKnowledge).

Se administró por vía intravenosa una disolución de DMA/PEG400 (1:1) a las ratas a 0,5 ml/kg. 10 min más tarde se inyectó disolución salina en la vejiga usando la bomba de infusión a una velocidad de 360 ml/h, la infusión se detuvo en el momento en que se observó escape de fluido del conducto uretral, y la disolución en la vejiga se descargó abriendo la válvula de 3 vías. La presión intravesical máxima durante la infusión se consideró como una presión del punto de escape, que se midió repetidamente hasta que el valor se estabilizó, y el valor medio de las tres últimas mediciones se consideró el dato. Los compuestos de los ejemplos 5 y 8 se disolvieron en DMA/PEG400 (1:1) y se administraron por vía intravenosa 0,5 ml/kg y la presión del punto de escape se comparó antes y después de la administración. Se usó la prueba de Williams para el cálculo estadístico. Los resultados se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2

grupo	dosis (mg/kg, i.v.)	n	Cambio en la presión del punto de escape (cm H_2O)
disolvente	0	20	−0,2 ± 0,5□□
compuesto del ejemplo 5	0,03	5	5,2 ± 1,7*
	0,1	5	9,1 ± 1,3*
	0,3	5	13,6 ± 2,4*
	1	5	19,6 ± 1,9*
*P<0,025, la diferencia con el grupo de disolvente se ensayó por comparación (prueba unilateral, prueba de Williams)			

Tabla 3

grupo	dosis (mg/kg, i.v.)	n	Cambio en la presión del punto de escape (cm H_2O)
disolvente	0	20	−0,2 ± 0,5□□
compuesto del ejemplo 8	0,1	5	5,4 ± 1,6*
	0,3	5	10,8 ± 3,3*
	1	5	17,3 ± 3,4*
	3	5	23,6 ± 3,3*
*P<0,025, la diferencia con el grupo de disolvente se ensayó por comparación (prueba unilateral, prueba de Williams)			

Ejemplo experimental 6

El efecto del compuesto de la presente invención para la obesidad se puede medir usando el consumo de alimento calculado como sigue como un índice.

Se adquieren ratas macho F344 (CLEA Japan, Inc.) con 5 semanas de edad, y se crían en grupos con una dieta sólida alta en grasas con un contenido de grasa de 45% en kcal (D12451, Research Diets). Cuando se observa suficiente obesidad (40 a 60 semanas de edad), se alojan individualmente y se les da una dieta en polvo con alto contenido de grasa con un contenido de grasa de 45% en kcal (D12451M, Research Diets) en un alimentador. Las ratas se agrupan usando el peso corporal y el consumo de alimento (18:00-8:00) un día antes de la administración, como índices. El compuesto de la presente invención se disuelve en disolución de metilcelulosa al 0,5%, y se administra mediante sonda oral con una dosis de 2 ml/kg a las 18:00. Se administra una disolución de metilcelulosa al 0,5% al grupo testigo. Después de la administración de fármaco, se pone un alimentador previamente pesado en la jaula de cría. El alimentador se pesa 3, 14 y 24 h después de la administración y se calcula el consumo de alimento (prueba de Williams o prueba t).

Ejemplo experimental 6a

El efecto del compuesto de la presente invención para la obesidad se midió usando el consumo de alimento calculado como sigue como un índice.

Se adquirieron ratas macho F344 (CLEA Japan, Inc.) con 5 semanas de edad, y se criaron en grupos con una dieta sólida alta en grasas con un contenido de grasa de 45% en kcal (D12451, Research Diets). Cuando se observó suficiente obesidad (40 a 60 semanas de edad), se criaron individualmente y se les da una dieta en polvo con alto contenido de grasa con un contenido de lípidos de 45% en kcal (D12451M, Research Diets) en un alimentador. Las ratas se agruparon usando el peso corporal y el consumo de alimento (18:00-8:00) un día antes de la administración, como índices. El compuesto del ejemplo 5 se disolvió en disolución de metilcelulosa al 0,5% en una concentración de 0,5 mg/ml, y se administró mediante sonda oral con una dosis de 2 ml/kg a las 18:00. Se administró una disolución de metilcelulosa al 0,5% al grupo testigo. Después de la administración, se puso un alimentador previamente pesado en la jaula de cría. El alimentador se pesó 24 h después de la administración y se calculó el consumo de alimento. El compuesto del ejemplo 5 suprimió el consumo de alimento en 21,8% comparado con el grupo testigo.

Ejemplo experimental 6b

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para la obesidad usando ratas con una dieta alta en grasa, basado en los efectos en el peso corporal y el consumo de alimento.

Se usaron ratas F344 (rata DIO-F344) de 38 a 60 semanas de edad criadas con una dieta alta en grasa, con un contenido de grasa de 42% en kcal (D12451, Research Diets) desde las 7 semanas de edad. Se agruparon basándose en el peso corporal un día antes de la operación. El compuesto del ejemplo 8 se disolvió en disolución salina, se cargó en una bomba osmótica (bomba osmótica Alzet tipo 2ML2), y se implantó por vía subcutánea con anestesia con isoflurano. El peso corporal se midió al completarse la operación, y se midió de nuevo 14 días

después de la operación. Además, se midió la cantidad de alimento que quedaba, y se midió el consumo de alimento durante 14 días. Para el cálculo estadístico se usó la prueba de Williams. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Grupo	dosis (mg/kg/día)	n	Pérdida de peso corporal (%)	Consumo de alimento / 14 días (g)
disolvente	0	10	3,5 ± 0,6	155 ± 5
compuesto del ejemplo 8	3	10	4,8 ± 0,5	150 ± 7
	10	10	4,9 ± 0,3	140 ± 6
	30	10	7,5 ± 0,3*	110 ± 2*
*P<0,025, la diferencia con el grupo de disolvente se ensayó por comparación (prueba unilateral, prueba de Williams)				

Ejemplo experimental 7

El efecto del compuesto de la presente invención para el prolapso de órganos se puede medir examinando la potenciación de las respuestas de cierre uretral por los músculos del suelo pélvico (músculos iliococcígeo, músculo pubococcígeo) inducidas por un aumento de la presión intravesical, por la administración de compuesto.

Se anestesian ratas hembra SD (peso corporal 200-310 g) con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se realiza la sección transversal de la médula espinal a nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añade anestesia de halotano (Takeda Pharmaceutical Company Limited) según sea necesario. Después de la sección abdominal, el cuello de la vejiga se liga con un hilo de sutura, y después se realiza la sección transversal de forma bilateral del nervio hipogástrico y el nervio pudendo. Se coloca un catéter en la vejiga (PE-90, Clay Adams) y el otro extremo del catéter de la vejiga se conecta a un sensor de presión y un depósito de agua (jeringa de 60 ml) de disolución salina mediante una válvula de 3 vías. Se inserta un catéter con sensor en la micropunta (SPR-524, Millar Instruments Inc.) hacia la vejiga desde el orificio uretral y se ajusta usando una escala sobre la superficie del catéter de modo que la parte del sensor se coloca en la uretra a 10,0-15,0 mm desde el orificio de la uretra.

Los cambios en la presión tópica dentro de la uretra (en lo sucesivo indicado de forma conveniente como presión uretral) medidos por el sensor de la micropunta, se transmiten a un ordenador mediante un amplificador (unidad de amplificación de la presión sanguínea AP-641G; NIHON KOHDEN) y un analizador de datos (MP-100; biopack; muestras tomadas a 500 Hz), y se registran en un disco duro. La presión intravesical se aumenta rápidamente a 50 cm H_2O durante 30 s ajustando la posición del depósito de agua de disolución salina 50 cm más alto, y se observan los cambios en la presión uretral. La reacción de la uretra inducida por un aumento de la presión vesical se mide 3 veces, y la media de las 2 últimas medidas se toma como el valor antes de la administración de fármaco. El elemento de evaluación es la respuesta al cierre uretral reflejo, y los valores registrados se someten a un proceso de suavizado a 500 puntos para calcular una presión uretral media por 1 s, después de lo cual el valor inmediatamente antes del aumento en la presión intravesical se resta del valor máximo en el aumento de la presión intravesical y se considera la respuesta del cierre uretral. Después de medir el valor antes de la administración de fármaco, el compuesto de la presente invención se disuelve en N,N-dimetilformamida/polietilenglicol 400 (1:1) y se administra por vía intravenosa a una velocidad de 0,5 ml/kg y la respuesta de cierre uretral se evalúa de nuevo 10 min después.

Ejemplo experimental 7a

El efecto del compuesto de la presente invención para el prolapso de órganos se midió examinando la potenciación de las respuestas de cierre uretral por los músculos del suelo pélvico (músculos iliococcígeo, músculo pubococcígeo) inducidas por un aumento de la presión intravesical, por la administración de compuesto.

La acción de potenciación del compuesto en las respuestas de cierre uretral inducidas por un aumento de la presión intravesical se midió usando ratas con sección transversal de la médula espinal con el nervio hipogástrico y el nervio pudendo con sección transversal bilateral.

Se anestesiaron ratas SD (peso corporal 246-298 g) con uretano, y se realizó la sección transversal de la médula espinal a nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añadió anestesia de isoflurano según fuera necesario. Después de la sección abdominal, el cuello de la vejiga se ligó con un hilo de sutura, y después se realizó la sección transversal de forma bilateral del nervio hipogástrico y el nervio pudendo. Se colocó un catéter en la vejiga y el otro extremo del catéter de la vejiga se conectó a un sensor de presión y un depósito de agua (jeringa de 60 ml) de disolución salina mediante una válvula de 3 vías. Se insertó un catéter con sensor en la micropunta (SPR-524, Millar Instruments Inc.) hacia la vejiga desde el orificio uretral y se ajustó usando una escala sobre la superficie del catéter de modo que la parte del sensor se colocó en la uretra a 10,0-15,0 mm desde el orificio de la uretra. Los cambios en la presión tópica dentro de la uretra (en lo sucesivo indicado de forma conveniente como presión uretral) medidos por el sensor de la micropunta, se transmitieron a un ordenador

mediante un amplificador y un dispositivo de toma de datos, y se registran en un disco duro.

La presión intravesical se aumentó rápidamente a 50 cm H_2O durante 30 s ajustando la posición del depósito de agua de disolución salina 50 cm más alto, y se observaron los cambios en la presión uretral. La reacción de la uretra inducida por un aumento de la presión vesical se midió repetidamente hasta que se estabilizó el valor, y la media de las 2 últimas medidas se consideró como el valor antes de la administración de fármaco. El elemento de evaluación era la respuesta al cierre uretral reflejo, y se calculó una presión uretral media tras el aumento de presión intravesical, después de lo cual se restó el valor inmediatamente antes del aumento en la presión intravesical y se consideró la respuesta del cierre uretral.

Después de medir el valor antes de la administración de fármaco, los compuestos de los ejemplos 5 y 8 se disolvieron en disolución salina y se administraron por vía intravenosa a una velocidad de 1,0 ml/kg y la respuesta de cierre uretral se evaluó de nuevo 10 min después. Los cambios en las respuestas de cierre uretral del presente grupo de administración de compuesto y el grupo de administración de disolución salina, a partir de los valores antes de la administración se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

grupo	dosis (mg/kg, i.v.)	n	respuestas de cierre uretral (proporción con respecto al valor antes de la administración)
disolución salina	0	4	94,5 ± 9,4
compuesto del ejemplo 5	1	3	227 ± 32**
compuesto del ejemplo 8	1	4	192 ± 13**
**P<0,01, (prueba bilateral, prueba de Dunnett)			

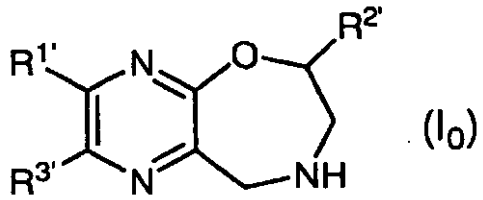
Aplicabilidad industrial

Puesto que los presentes compuestos tienen una acción activadora superior del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, son útiles como fármacos para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad relacionada con 5-HT_{2C} de serotonina, por ejemplo, síntomas del tracto urinario inferior, obesidad y/o prolapso de órganos.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente nº 2009-142673 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula (I_0)



(I_0)

en donde

R^1 es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6};

$R^{2'}$ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}; y

$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6}, o una de sus sales.

2. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en donde R^1 es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(2) un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(3) un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6},

(4) un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(5) un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

(6) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6},

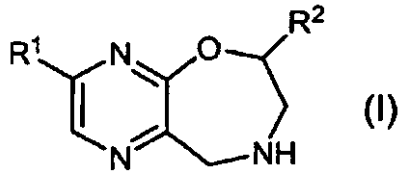
(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6},

(9) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o

(10) un grupo cicloalquenilo C_{3-6}.

3. El compuesto o sal según la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

4. El compuesto o sal según la reivindicación 3, en donde R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(C_{1-6} alquil)amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}.

5. El compuesto o sal según la reivindicación 3, en donde R^1 es un grupo morfolino opcionalmente sustituido con sustituyente(s) seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi y un grupo ciclopropilo; y

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

6. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

7. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

8. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

9. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 6-metil-3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

10. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina o una de sus sales.

11. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-(3-etilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

12. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

13. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

14. El compuesto o sal según la reivindicación la reivindicación 1, que es 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

15. Un medicamento que comprende el compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. El medicamento según la reivindicación 15, que es un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C}.

17. El medicamento según la reivindicación 15, para usar en la profilaxis o el tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad, y/o prolapso de órganos.

18. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usar en la profilaxis o el tratamiento de un síntoma del tracto urinario inferior, obesidad, y/o prolapso de órganos.