

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 263**

51 Int. Cl.:

C07D 239/14	(2006.01)	C07D 277/18	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 279/06	(2006.01)
A61K 31/5415	(2006.01)	C07D 279/08	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 281/02	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61K 31/554	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 239/24	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 265/08	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2006 E 13150550 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2597087**

54 Título: **Derivados de dihidrooxazina y tetrahidropirimidina como inhibidores de BACE 1**

30 Prioridad:

25.10.2005 JP 2005309642
20.03.2006 JP 2006076636

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2016

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, NAOTAKE;
UEDA, KAZUO;
ITOH, NAOHIRO;
SUZUKI, SHINJI;
SAKAGUCHI, GAKU;
KATO, AKIRA;
YUKIMASA, AKIRA;
HORI, AKIHIRO;
KORIYAMA, YUJI;
HARAGUCHI, HIDEKAZU;
YASUI, KEN y
KANDA, YASUHIKO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 572 263 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de dihidrooxazina y tetrahidropirimidina como inhibidores de BACE 1

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene efecto reductor en la producción de proteína amiloide β y es útil como agente para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β .

10

Antecedentes en la técnica

En el cerebro de un paciente con Alzheimer, se observa ampliamente un péptido compuesto por aproximadamente 40 restos de aminoácido que se denomina proteína amiloide β , que se acumula para formar puntos insolubles (puntos seniles) en el exterior de las células nerviosas. Ocurre que estos puntos seniles eliminan las células nerviosas para causar la enfermedad de Alzheimer. Se están investigando los agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, tales como agentes de descomposición de la proteína amiloide β y vacuna de amiloide β .

15

La secretasa es una enzima que escinde la proteína precursora de amiloide β (APP) en la célula y produce proteína amiloide β . La enzima que controla la producción del extremo N-terminal de la proteína amiloide β se denomina BACE 1 (enzima 1 de escisión del sitio beta de APP, β -secretasa). Se piensa que la inhibición de esta enzima conduce a la reducción de la producción de proteína amiloide β y que el agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer se creará mediante la inhibición.

20

La Literatura de Patente 1 describe compuestos que son similares a los de la presente invención, y los compuestos tienen actividad inhibitoria de la enzima NO sintasa y son útiles para demencia.

25

Las Literaturas de Patente 2 a 4 y las Literaturas de No Patente 1 y 2 describen compuestos que son similares a los de la presente invención, y son útiles como agente hipertensivo, analgésico tal como morfina, o tranquilizantes, compuesto intermedio para medicina, analgésico respectivamente.

30

Las Literaturas de Patente 5 a 13 se conocen como inhibidor de BACE 1 aunque, sin embargo, todos los compuestos de estas literaturas tienen estructuras diferentes de la presente invención.

35

[Literatura de Patente 1] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO96/014842

[Literatura de Patente 2] Patente de Estados Unidos 3235551

[Literatura de Patente 3] Patente de Estados Unidos 3227713

[Literatura de Patente 4] Publicación de Solicitud JP H09-067355

[Literatura de Patente 5] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO01/187293

40

[Literatura de Patente 6] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO04/014843

[Literatura de Patente 7] Publicación de Solicitud JP 2004-149429

[Literatura de Patente 8] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO02/96897

[Literatura de Patente 9] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO04/043916

[Literatura de Patente 10] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2005/058311

45

[Literatura de Patente 11] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2005/097767

[Literatura de Patente 12] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2006/041404

[Literatura de Patente 13] Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO2006/041405

50

[Literatura de No Patente 1] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)

[Literatura de No Patente 2] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)

Divulgación de la invención**[Problemas que se solucionan mediante la invención]**

55

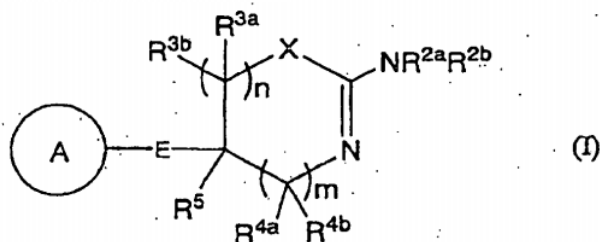
La presente invención proporciona compuestos que tienen efectos reductores en la producción de proteína amiloide β , especialmente actividad inhibitoria de BACE 1, y son útiles como agentes para tratar enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β .

60 [Medios para solucionar los problemas]

La presente invención es como se describe en las reivindicaciones anexas. En el presente documento se desvela: (a) una composición que tiene actividad inhibitoria de BACE 1 que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I):

65

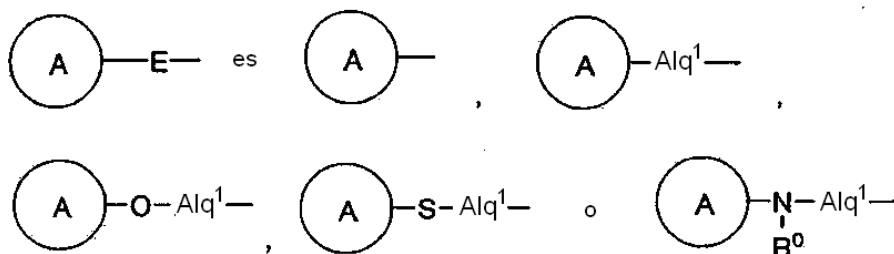
[Fórmula química 1]



en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

5

[Fórmula química 2]



Alq¹ es alquileo inferior o alquilenilo inferior;

R⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

10

X es S, O, o NR¹;

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

15

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

20

n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;

n + m es un número entero de 1 a 3;

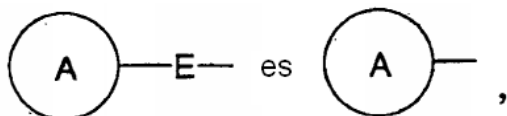
cada R^{3a}, cada R^{3b}, cada R^{4a}, y cada R^{4b} pueden ser independientemente diferentes;

R⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, alquiniilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

25

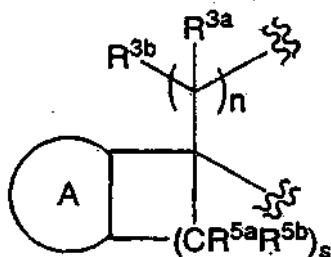
[Fórmula química 3]

cuando



30

R⁵ y el anillo A se pueden tomar conjuntamente para formar



en la que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;
 s es un número entero de 1 a 4;

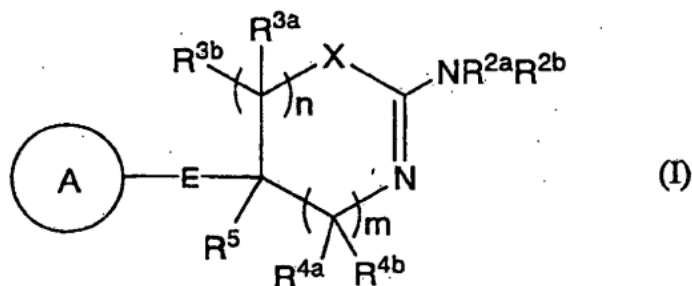
5 cada R^{5a} y cada R^{5b} pueden ser diferentes;

con la condición de que se excluye el compuesto en el que $n + m$ es 2; R^5 es un átomo de hidrógeno; y el anillo A es fenilo sin sustituir

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

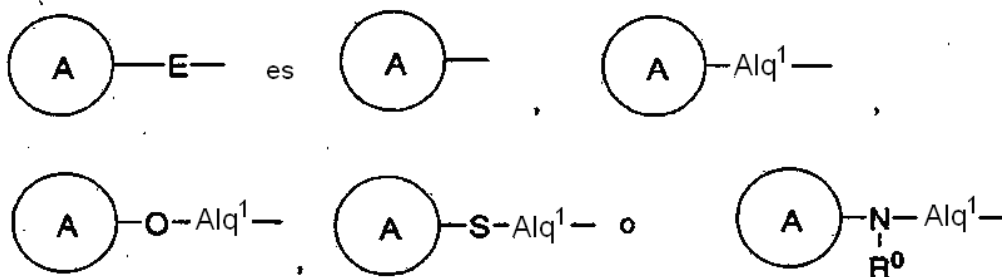
10 (a1) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 4]



15 en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 5]



Alq^1 es alquileo inferior;

20 R^{10} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

X es S, O, o NR^1 ;

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

25 R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

30 R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , y R^{4b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxilo, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente

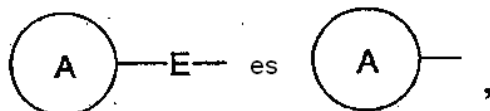
sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
 n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;
 n + m es un número entero de 1 a 3;

cada R^{3a}, cada R^{3b}, cada R^{4a}, y cada R^{4b} pueden ser independientemente diferentes;

- 5 R⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquínilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

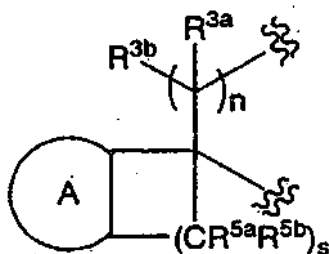
[Fórmula química 6]

cuando



10

R⁵ y el anillo A se pueden tomar conjuntamente para formar



15

en la que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

s es un número entero de 1 a 4;

cada R^{5a} y cada R^{5b} pueden ser diferentes;

con la condición de que se excluye el compuesto en el que n + m es 2; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y el anillo A es fenilo sin sustituir

20

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

(b) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con (a), en la que X es S,

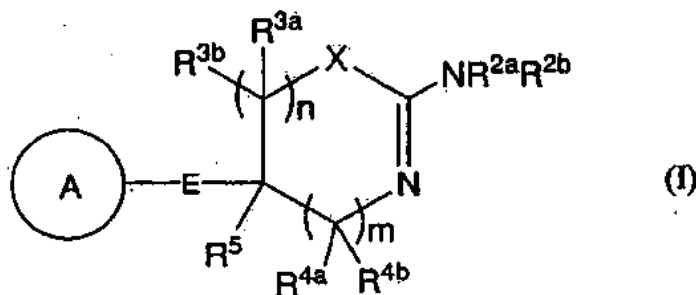
(c) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con (a), en la que n es 2, y m es 0,

(d) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con (a), en la que E es un enlace,

25

(e) un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 7]



30

en la que cada uno de los símbolos es igual que los descritos en (a), con la condición de que se excluyen los compuestos que se muestran a continuación;

i) en el que n + m es 2, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y el anillo A es fenilo sin sustituir;

ii) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es

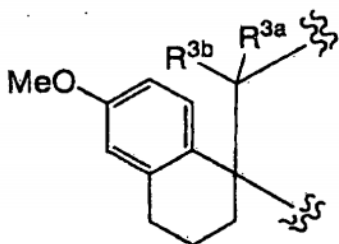
metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

iii) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es etilo, y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo;

5 iv) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, y R⁵ y el anillo A son fenilo;

v) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} y R^{2b} son un átomo de hidrógeno, R⁵ y el anillo A se toman juntos para formar

[Fórmula química 8]



10 en la que Me es metilo, y cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente; y
vi) en el que n + m es 2,

R⁵ es un átomo de hidrógeno,

15 el anillo A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilcarbonilamino inferior, mercapto, alquiltio inferior, y carbamoilo, fenilo sin sustituir,

o naftilo sin sustituir;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

20 (f) el compuesto de acuerdo con (e), en el que X es S, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

(g) el compuesto de acuerdo con (e) o (f), en el que n es 2, y m es 0,

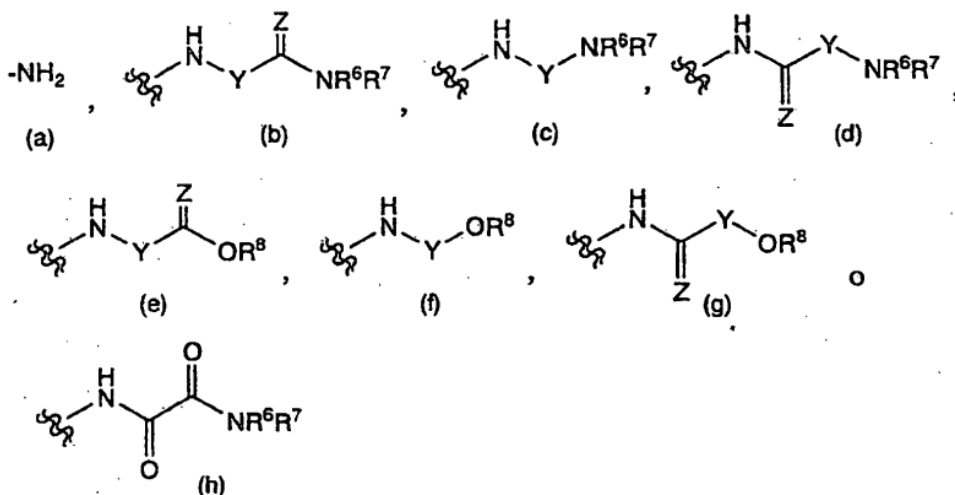
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

25 (h) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (g), en el que R⁵ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

30 (i) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (h), en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

(j) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (h), en el que NR^{2a}R^{2b} está representado por la fórmula:

[Fórmula química 9]



R^6 , R^7 , y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo o acilo inferior, Y es alquileno inferior opcionalmente sustituido, alquenileno inferior opcionalmente sustituido o alquinileno inferior opcionalmente sustituido; Z es O o S;

5

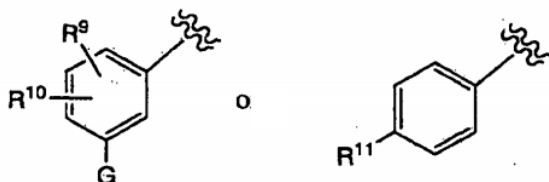
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

(k) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (j), en el que el anillo A es fenilo sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

10

(l) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (j), en el que el anillo A está representado por la fórmula:

[Fórmula química 10]



15

en la que R^9 , R^{10} y R^{11} son átomo de hidrógeno o G;

G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo inferior opcionalmente sustituido, carbamoiloxi inferior opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, ariltio inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico inferior opcionalmente sustituido, carbociclicoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico inferior opcionalmente sustituido o heterociclicoxi inferior opcionalmente sustituido;

20

25

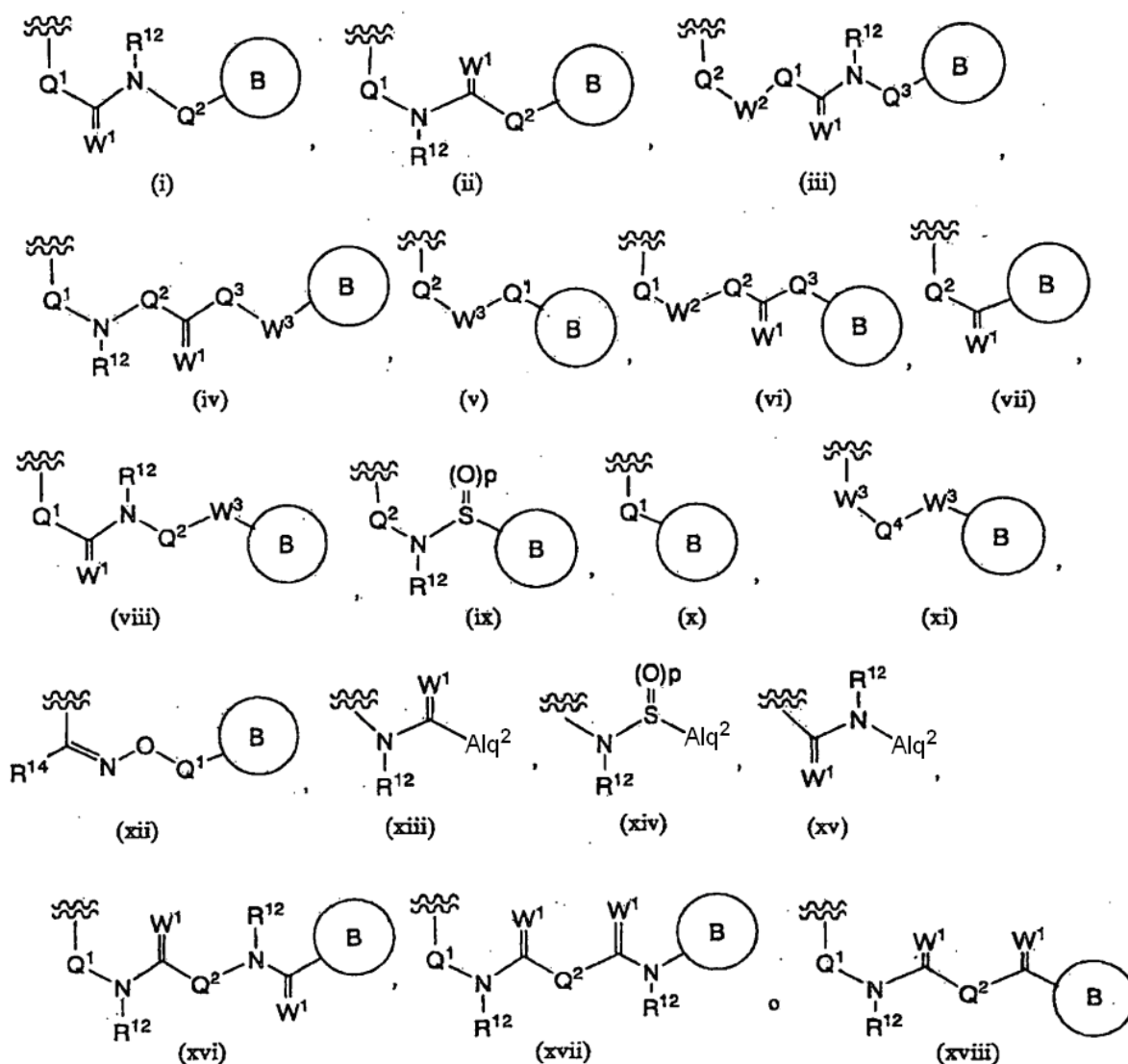
cada G puede ser independientemente diferente;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

30

(m) el compuesto de acuerdo con (l), en el que G está representado por la fórmula:

[Fórmula química 11]



Q¹, Q², y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alqueno inferior opcionalmente sustituido, o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

5 Q⁴ es alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, carbocíclico alquilo o acilo inferior;

10 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Alq² es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

p es 1 o 2;

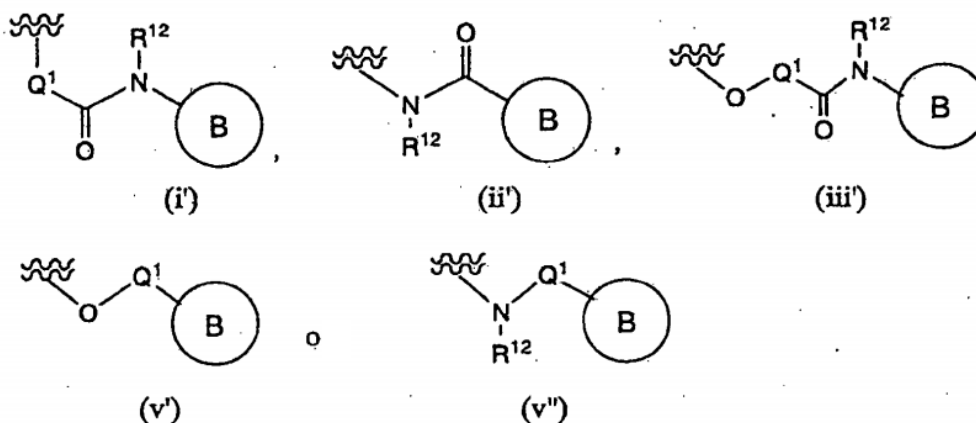
15 si existen múltiples W¹, múltiples W³, y múltiples R¹², cada uno puede ser independientemente diferente;

en (xii), la posición de un átomo de oxígeno puede ser cis o trans a un sustituyente R¹⁴, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

20 (n) el compuesto de acuerdo con (m), en el que el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxil, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico

- 5 opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, (o) el compuesto de acuerdo con (m), en el que G está representado por la fórmula:

[Fórmula química 12]



- 10 en la que, cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- (p) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (o), en el que R^5 es alquilo C1 a C3, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- 15 (q) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (o), en el que R^5 es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- (r) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (q), en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido,
- 20 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- (s) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (q), en el que R^{3a} y R^{3b} son ambos átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- 25 (t) una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (s), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo como ingrediente activo,
- (u) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (s), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- 30 (v) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (a) a (d) o (u) como agente reductor de amiloide β ,
- (w) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con uno cualquiera de (a) a (d), (u) o (v) como agente terapéutico para una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β ,
- 35 (x) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con uno cualquiera de (a) a (d), (u) o (v) como agente terapéutico para enfermedad de Alzheimer.
- Además, en el presente documento se desvela:
- (y) un método para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β que comprende administrar el compuesto que se define en una cualquiera de las fórmulas (I) en el apartado (a) anterior,
- 40 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- (z) uso del compuesto que se define en una cualquiera de las fórmulas (I) en el apartado (a) anterior, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β ,
- (aa) un método para tratar enfermedad de Alzheimer que se caracteriza por administrar el compuesto que se define en una cualquiera de las fórmulas (I) en el apartado (a) anterior,
- 45 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,
- (ab) uso del compuesto que se define en una cualquiera de las fórmulas (I) en el apartado (a), su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para el

tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

[Efecto de la invención]

- 5 Los compuestos de la presente invención son útiles como agente para tratar una enfermedad tal como enfermedad de Alzheimer inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína amiloide β .

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

- 10 Como se usa en el presente documento, el "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo. La parte de halógeno del "halógeno alquilo inferior", el "halógeno alcoxi inferior", el "halógeno acilo", el "halógeno alquiltio inferior" y el "halógeno alcoxycarbonilo inferior" es la misma.

- 15 El "alquilo inferior" incluye un alquilo lineal o ramificado con un número de carbonos de 1 a 15, preferentemente un número de carbonos de 1 a 10, más preferentemente un número de carbonos de 1 a 6, y aún más preferentemente un número de carbonos de 1 a 3, y algunos ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, y n-decilo.

- 20 La parte de alquilo inferior del "carbocíclico alquilo inferior", el "alcoxi inferior", el "halógeno alquilo inferior", el "halógeno alcoxi inferior", el "halógeno alquiltio inferior", el "hidroxi alquilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior", el "halógeno alcoxycarbonilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior", el "alquilamino inferior", el "alquilcarbonilamino inferior", el "alcoxycarbonilamino inferior", el "alcoxi inferior alquilo inferior", el "alquilcarbamoilo inferior", el "hidroxi alquilcarbamoilo inferior", el "amino alquilo inferior", el "hidroxi imino alquilo inferior", el "alcoxi inferior imino alquilo inferior", el "alquiltio inferior", el "alquilsulfonilo inferior", el "alquilo inferior sulfamoilo", el "alquilsulfinito inferior", el "alquilsulfonilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior alquino inferior", el "alquiltio inferior alquilo inferior", el "aril alquilo inferior", el "aril alquilamino inferior", el "aril alcoxycarbonilo inferior", el "aril alquilcarbamoilo inferior", el "grupo heterocíclico alquilamino inferior" y el "grupo heterocíclico alquilcarbamoilo inferior" es el mismo que el "alquilo inferior" mencionado anteriormente.

- 30 El ejemplo del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" como sustituyente del anillo A es alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α ", "hidroxiimino" y "alcoxiimino inferior"; el grupo definido como los apartados (i), (ii), (iv), (vi), (viii), (x) anteriores (en el que cada Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido); el grupo definido como los apartados (iii), (v), (vii), (ix) anteriores (en el que Q^2 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido); y el grupo (xii).

- 35 En otro "alquilo inferior opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α ".

- 40 El "grupo sustituyente α " se selecciona entre el grupo de halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi alcoxi inferior, alcoxi inferior alcoxi inferior, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, hidroxi alquilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfinito inferior, ciano, nitro, arilo, y grupo heterocíclico.

- 45 Especialmente como sustituyente del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" en Alq^2 , son preferentes halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior y/o alquiltio inferior.

- 50 El ejemplo del "alcoxi inferior opcionalmente sustituido" como sustituyente del anillo A es alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α " anterior; el apartado (iii) anterior en el que Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, Q^2 es un enlace, W^2 es O; el apartado (v) anterior en el que Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, Q^2 es un enlace, W^3 es O; el apartado (vi) anterior en el que Q^1 es un enlace, Q^2 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, W^2 es O; o el apartado (xi) anterior en el que Q^4 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, W^2 es O.

- 55 En otro caso, los sustituyentes del "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", el "alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido", el "alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfinito inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido" y el "alquiltio inferior opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α ".

- 60 El "alqueno inferior" incluye un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de 2 a 15, preferentemente un número de carbonos de 2 a 10, más preferentemente un número de carbonos de 2 a 6 y aún más preferentemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Algunos ejemplos específicos incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo,

dodenilo, tridecenilo, tetradecenilo y pentadecenilo.

El "alquinilo inferior" incluye un alquinilo lineal o ramificado con un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 8, más preferentemente un número de carbonos de 3 a 6, que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, algunos ejemplos incluyen etinilo, propenilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Estos pueden tener además un doble enlace en una posición arbitraria.

La parte alquinilo inferior del "alcoxicarbonil inferior alquinilo inferior" es la misma que la del "alquinilo inferior" anterior.

El ejemplo del "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" como sustituyente del anillo A es alquenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α " anterior; el apartado (i), (ii), (iv), (vi), (viii) o (x) anterior, en el que Q^1 es alquenileno inferior opcionalmente sustituido; (iii), (v), (vii) o (ix), en el que Q^2 es alquenileno inferior opcionalmente sustituido.

En otro caso, los sustituyentes del "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" y el "alquinilo inferior opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo sustituyente α ".

El ejemplo del "amino inferior opcionalmente sustituido" como sustituyente del anillo A es amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico; (ii), en el que Q^1 es un enlace; (iv), en el que Q^1 es un enlace; (v), en el que Q^2 es un enlace, W^3 es NR^{12} ; (ix), en el que Q^2 es un enlace; (xiii); o (xiv).

El ejemplo del "carbamoilo opcionalmente sustituido" como sustituyente del anillo A es carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico; (i), (viii), en el que cada Q^1 es un enlace; o (xv).

En otro caso, los sustituyentes del "amino opcionalmente sustituido", el "amidino opcionalmente sustituido", el "carbamoilo opcionalmente sustituido", el "carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido", y el "carbamoiloxi opcionalmente sustituido" son uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, y similares.

El "acilo" incluye acilo alifático con un número de carbonos de 1 a 10, carbocíclico carbonilo y heterocíclico carbonilo. Específicamente, formilo, acetilo, propionilo, butililo, isobutililo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonilo, benzoilo, ciclohexanocarbonilo, piridinacarbonilo, furanocarbonilo, tiofenocarbonilo, benzotiazolcarbonilo, piradinacarbonilo, piperidinacarbonilo, tiomorfolinocarbonilo y similares.

La parte de acilo del "halogenoacilo", el "acilamino" y el "aciloxi" es la misma que el "acilo" mencionado anteriormente.

El sustituyente del "acilo opcionalmente sustituido" y "aciloxi opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del "grupo sustituyente α ". La parte del anillo del "carbocíclico carbonilo" y el "heterocíclico carbonilo" está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de "alquilo inferior"; el "grupo sustituyente α "; y "alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ".

El "grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y grupo carbocíclico condensado no aromático.

El "cicloalquilo" incluye un grupo carbocíclico con un número de carbonos de 3 a 10, preferentemente un número de carbonos de 3 a 8, más preferentemente un número de carbonos de 4 a 8, y algunos ejemplos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo, y similares.

El "cicloalquenilo" incluye cicloalquenilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en un anillo del cicloalquilo mencionado anteriormente, y algunos ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y ciclohexadienilo, y similares.

El "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo, y fenantrilo, y similares, y es de forma particularmente preferente fenilo.

El "grupo carbocíclico condensado no aromático" incluye un grupo condensado con dos o más grupos de anillos seleccionados entre el "cicloalquilo", el "cicloalquenilo" y el "arilo" anteriores. Específicamente, algunos ejemplos incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo, y similares.

La parte carbocíclica del "carbocíclicoxi", y el "carbocíclico alquilo inferior" es la misma que el "grupo carbocíclico" mencionado anteriormente.

La parte arilo del "aril alquilo inferior", el "ariloxi", el "ariloxicarbonilo", el "ariloxicarboniloxi", el "aril alcoxicarbonilo inferior", el "ariltio", el "arilamino", el "aril alquilamino inferior", el "arilsulfonilo", el "arilsulfoniloxi", el "arilsulfinilo", el "arilsulfamoilo", el "arilcarbamoilo" y el "aril alquilcarbamoilo inferior" es la misma que el "arilo" mencionado anteriormente.

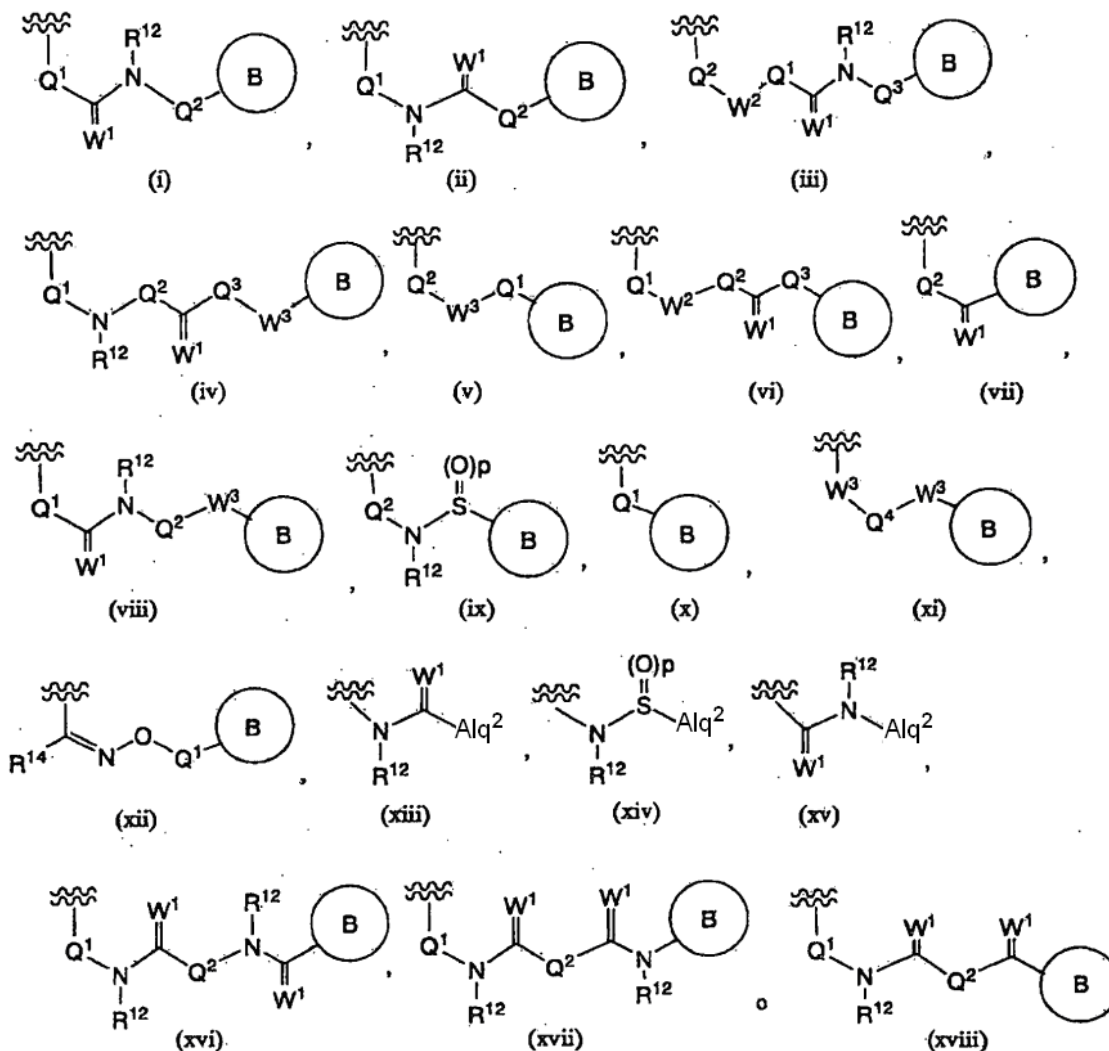
5 El "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de forma arbitraria entre O, S, y N, incluye específicamente un heteroarilo de 5 a 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo y tienilo; un grupo heterocíclico condensado bicíclico tal como
 10 indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrobenzofurilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo,
 15 dihidrobenzoxazina, tetrahydrobenzotienilo; un grupo heterocíclico condensado tricíclico tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, y imidazoquinolilo; un grupo heterocíclico no aromático tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatioranilo, azetidino, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolilo, tetrahydroisotiazolilo, dihidroxadino, hexahidroazepino, tetrahydroazepino. Preferentemente es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, o un grupo heterocíclico no aromático.

La parte heterocíclica del "heterocíclicoxi", el "heterocíclico tio", el "heterocíclico carbonilo", el "heterocíclico amino", el "heterocíclico carbonilamino", el "heterocíclico sulfamoilo", el "heterocíclico sulfonilo", el "heterocíclico carbamoilo",
 25 el "heterocíclicocarbonilo", el "heterocíclico alquilamino inferior" y el "heterocíclico alquil inferior carbamoilo" es la misma que el "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente.

El ejemplo del sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" del anillo A es;
 30 el sustituyente α , en el que es preferente por ejemplo, halógeno, hidroxilo, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, amino, alquilamino inferior, alquiltio inferior; alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, y similar; amino alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el
 35 que es preferente acilo, alquilo inferior y/o alcoxi inferior, y similar; hidroximiino alquilo inferior; alcoximiino inferior alquilo inferior; alqueno inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente alcoxicarbonilo inferior, halógeno y/o halógeno alcoxicarbonilo inferior, y similar; alquino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente
 40 α , en el que es preferente por ejemplo, alcoxicarbonilo inferior, alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente por ejemplo, alquil inferior carbamoilo y/o hidroxilo alquil inferior carbamoilo, alquiltio inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
 45 alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , aril alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
 50 azido, y alquilo inferior, acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de
 55 sustituyente α , sulfamoilo arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
 60 ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, heterocíclicoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, ariltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, heterocíclico tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
 65 de sustituyente α , azido, y alquilo inferior, arilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

- azido, y alquilo inferior,
heterocíclicoamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior
- 5 aril alquilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
heterocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
alquil inferior sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- 10 aril sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
heterocíclico sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior
- 15 arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
heterocíclico sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
aril carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
- 20 heterocíclico carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
aril alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
heterocíclico alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
- 25 ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
heterocíclicoxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido, y alquilo inferior,
alquilenodioxo inferior opcionalmente sustituido con halógeno; oxo; azido;

[Fórmula química 13]



en las que Q¹, Q² y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

5 Q⁴ es alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior, un grupo carbocíclico alquilo o acilo inferior;

10 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Alq² es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

y el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre estos grupos.

15 Si existen múltiples W¹, múltiples W³, y múltiples R¹², cada uno puede ser independientemente diferente.

Además, un átomo de oxígeno en (xii) puede estar en la posición cis o trans con respecto al sustituyente R¹⁴.

20 El sustituyente del "fenilo sustituido" es, en la misma medida, fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados preferentemente entre el grupo del sustituyente α o (i) a (xv).

El sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de,

por ejemplo;

el sustituyente α , en el que es preferente halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior, acilo, amino, alquilamino inferior, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, ciano, y nitro, y similar;

5 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α , en el que es preferente halógeno, hidroxilo, y alcoxi inferior, y similar;

amino alquilo inferior, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ; hidroxiimino alquilo inferior; alcoxiimino inferior alquilo inferior;

alquenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

10 alquinilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente halógeno, hidroxilo, y similar;

15 alquiltio inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente halógeno;

alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente amino;

alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

20 aril alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α y alquilo inferior;

acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , en el que es preferente halógeno;

25 alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ;

sulfamoilo;

alquilo inferior sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

30 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior; en el que es preferente halógeno, alquilo inferior, y similar;

35 ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

40 ariltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior, en el que es preferente halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo, y similar;

heterocíclico tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

arilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior, en el que es preferente halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo;

45 heterocíclico amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

aril alquilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior, en el que es preferente halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo;

heterocíclico alquilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

50 arilsulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α azido y alquilo inferior;

heterocíclico sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

55 arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

heterocíclico sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

60 arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

heterocíclico carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

aril alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

65 heterocíclico alquilcarbamoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;

ariloxi carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;
 heterociclicocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo inferior;
 5 alquilenodioxo inferior opcionalmente sustituido con halógeno; oxo; y similar.

En otro caso, el sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido", el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", el "carbocíclico opcionalmente sustituido", el "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", el "ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido", el "heterociclico opcionalmente sustituido", el "arilsulfonilo
 10 opcionalmente sustituido", el "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", el "ariltio opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de "alquilo inferior" y el "sustituyente α ".
 "Heteroarilo" incluye un grupo de anillo aromático en el "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente.

El sustituyente del "heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" es el mismo que el sustituyente del
 15 "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el "anillo B" mencionado anteriormente. Son preferentes uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior y un sustituyente α .

El "alquileo inferior" incluye una cadena de carbono divalente lineal o ramificada con un número de carbonos de 1 a 10, preferentemente un número de carbonos de 1 a 6, más preferentemente un número de carbonos de 1 a 3.
 20 Específicamente, algunos ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno, y similares.

La parte del alquileo inferior del "alquilenodioxo inferior" es la misma que el "alquileo inferior" mencionado
 25 anteriormente.

El "alquilenilo inferior" incluye una cadena de carbono divalente lineal o ramificada con un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 6, más preferentemente un número de carbonos de 2 a 4 que tiene un doble enlace en una posición arbitraria. Específicamente, algunos ejemplos incluyen vinileno, propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, pentenileno, y hexenileno, y similares.
 30

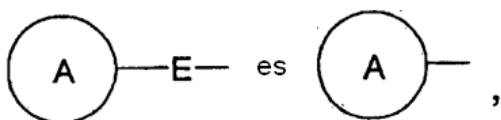
El "alquiniilo inferior" incluye una cadena de carbono divalente lineal o ramificada con un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 6, más preferentemente un número de carbonos de 2 a 4 que tiene un triple enlace en una posición arbitraria. Específicamente, algunos ejemplos incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, y hexinileno, y similares.
 35

El sustituyente del "alquileo inferior opcionalmente sustituido", el "alquilenilo inferior opcionalmente sustituido", el "alquiniilo inferior opcionalmente sustituido" es el sustituyente α , es preferente halógeno, hidroxilo y similares.

"Cada R^{3a} , cada R^{3b} , cada R^{4a} , y cada R^{4b} pueden ser independientemente diferentes" significa que cuando n es 2 o 3, dos o tres R^{3a} pueden ser independientemente diferentes, y dos o tres R^{3b} pueden ser independientemente diferentes. En el mismo sentido, cuando m es 2 o 3, dos o tres R^{4a} pueden ser independientemente diferentes, y dos o tres R^{4b} pueden ser independientemente diferentes.
 40

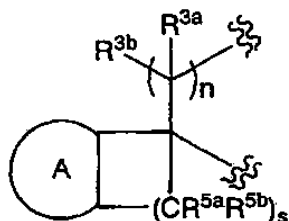
[Fórmula química 14]

El caso en que



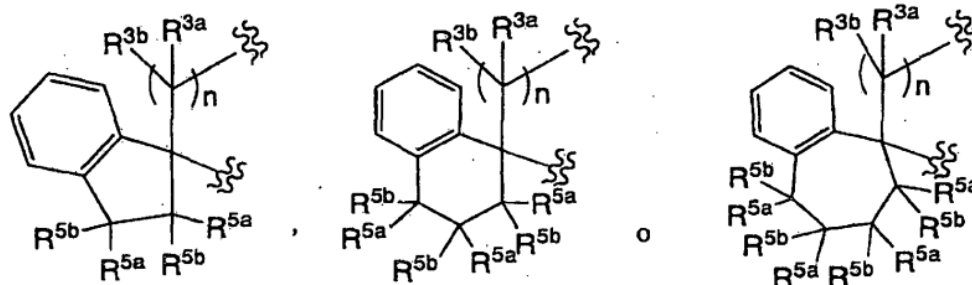
45

R^5 y el anillo A se pueden tomar conjuntamente para formar



significa por ejemplo, incluye las siguientes estructuras.

[Fórmula química 15]



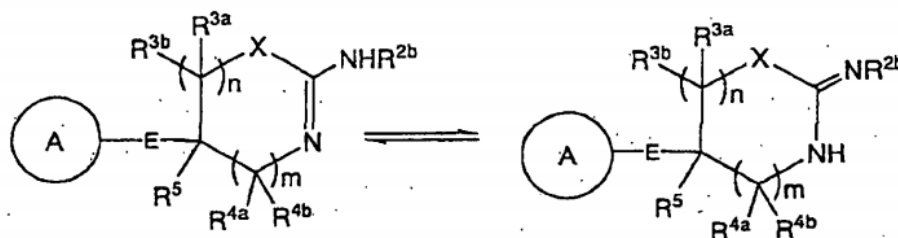
- 5 en las que cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente; preferentemente, R^{5a} y R^{5b} son los dos átomos de hidrógeno.

En la presente descripción, "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico y un hidrato, y similar. Cuando se forma un hidrato, se puede coordinar con un número arbitrario de moléculas de agua.

- 10 El compuesto (I) incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos incluyen sales con metales alcalinos (litio, sodio o potasio, y similares), metales alcalinotérreos (magnesio o calcio, y similares), amonio, bases orgánicas o aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico, y similares), y ácidos orgánicos (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, o ácido etanosulfónico, y similares). Particularmente, es preferente ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, o ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden formar mediante un método convencional.

- 20 Además, el compuesto (I) no se limita a un isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros (isómeros ceto-enol, isómeros imina-enamina, diastereoisómeros, isómeros ópticos, e isómeros rotacionales, y similares) y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I), en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno, incluye los siguientes tautómeros.

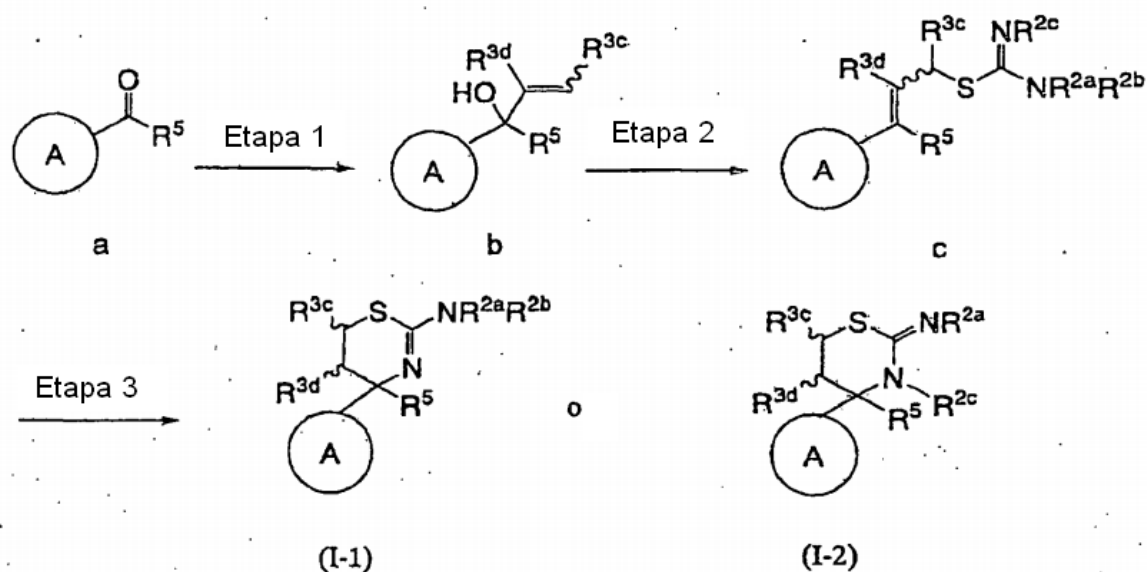
[Fórmula química 16]



- 25 El compuesto (I) se puede preparar mediante el proceso que se describe, por ejemplo, en el Documento de No Patente 1 o el siguiente proceso.

- 30 Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método A

[Fórmula química 17]



En la fórmula, al menos R^{2b} o R^{2c} es un átomo de hidrógeno, R^{3c} o R^{3d} es cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. Los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

A una solución del compuesto (a), que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido, en un disolvente o una mezcla de disolventes apropiados, tal como éter, tetrahidrofurano, y similar se añade el reactivo de Grignard que tiene el sustituyente que corresponde al compuesto objetivo; por ejemplo cloruro de vinilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio, o bromuro de propenilmagnesio, y similar; de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se hace reaccionar durante 0,2 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, para obtener el compuesto (b).

(Etapa 2)

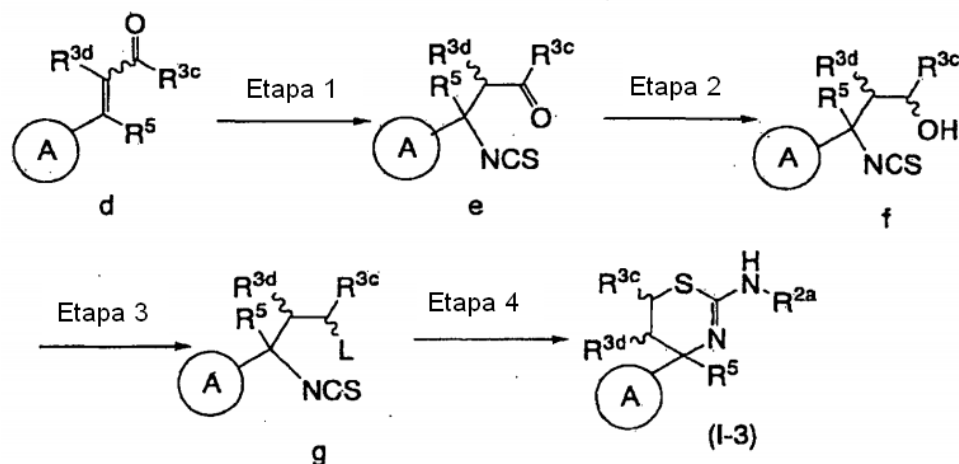
El compuesto (b) en un disolvente, tal como tolueno o en ausencia de disolvente se trata con derivados de tiourea que tienen el sustituyente que corresponde al compuesto objetivo, tales como tiourea, N-metiltiourea, N,N'-dimetiltiourea, y similares en presencia de un ácido o mezcla de ácidos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, o ácido sulfúrico, y similares. La mezcla se hace reaccionar de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (c).

(Etapa 3)

El compuesto (c) en un disolvente, tal como tolueno o en ausencia de disolvente se trata con un ácido o mezcla de ácidos, tales como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similares. La mezcla se hace reaccionar de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-2), en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno, o el compuesto (I-1), en el que R^{2c} es un átomo de hidrógeno.

35 Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método B

[Fórmula química 18]



En la fórmula, L es un grupo saliente tal como halógeno o sulfoniloxi, y similares. Los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

5

(Etapa 1)

El compuesto (d) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido se hace reaccionar con ácido tiocianico; por ejemplo, ácido tiocianico sódico, ácido tiocianico de amonio, y similar; en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; en presencia de ácido; por ejemplo, agua, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (e).

10

(Etapa 2)

Al compuesto (e) en un disolvente o mezcla de disolventes; por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, agua, y similar; en presencia o en ausencia de un tampón tal como dihidrogenofosfato sódico, y similar; se añade un agente reductor; por ejemplo borohidruro sódico, y similar; y la mezcla se hace reaccionar de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (f).

15

20

(Etapa 3)

El compuesto (f) en presencia o en ausencia de disolvente; por ejemplo, tolueno, diclorometano, y similar; se hace reaccionar con un agente de halogenación; por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclorigenato de fósforo, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (g). Alternativamente, el compuesto (f) en presencia o en ausencia de disolvente; por ejemplo, tolueno, diclorometano, y similar; con una base; por ejemplo trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un agente de sulfonación; por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (g).

25

30

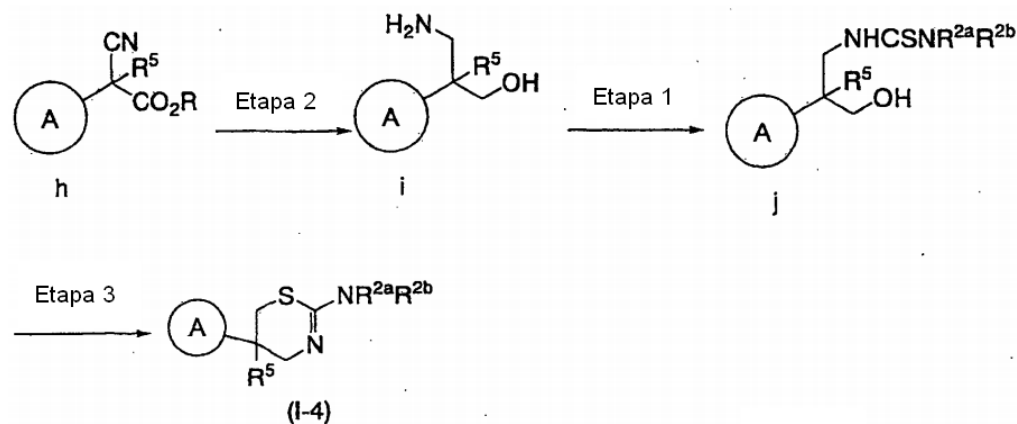
(Etapa 4)

Al compuesto (g) en un disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo metanol, etanol, agua, y similar; se hace reaccionar con una amina primaria; por ejemplo, amoníaco o metilamina, y similar; de -20 °C a 80 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C durante 0,5 a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-3).

35

40 Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método C

[Fórmula química 19]



En la fórmula, R es un átomo de hidrógeno o grupos protectores del grupo carboxilo. Los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

5

(Etapa 1)

El compuesto (h) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido se hace reaccionar con un agente reductor; por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, y similar; en un disolvente; por ejemplo tetrahidrofurano, éter, y similar; de -80 °C a 150 °C, preferentemente de 25 °C a 100 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (i).

10

(Etapa 2)

El compuesto (i) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, diisopropilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con el correspondiente isotiocianato; por ejemplo, isotiocianato de 4-metoxibencilo, isotiocianato de t-butilo, y similar; o el correspondiente haluro de tiocarbamoilo; por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (j).

20

(Etapa 3)

El compuesto (j) en un disolvente; por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, y similar; se hace reaccionar con un agente de halogenación; por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tetrabromuro de carbonotriifenilfosfina, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, o alternativamente, el compuesto (j) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, diclorometano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un agente de sulfonación; por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto halogenado o el compuesto sulfonilado obtenido se hace reaccionar con una base; por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-4).

35

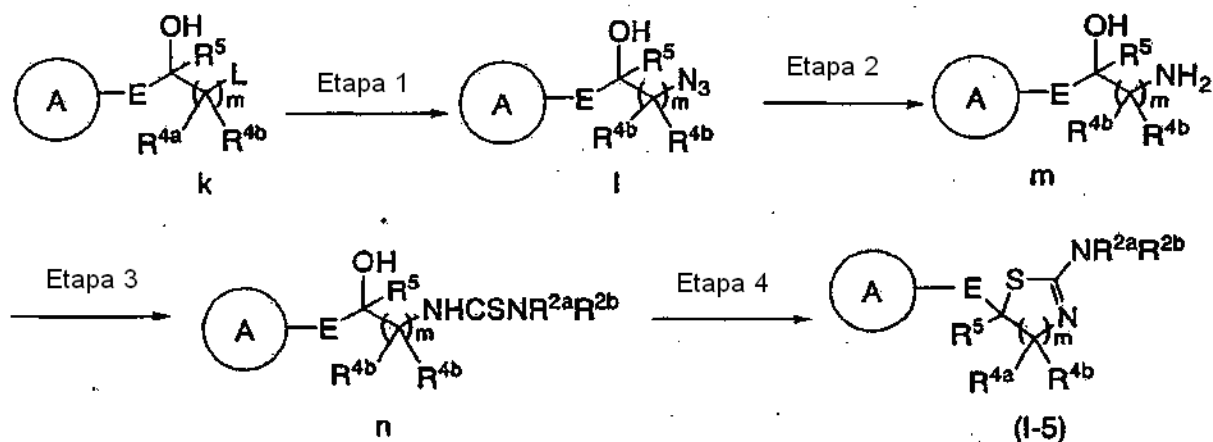
Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método D

Síntesis del anillo de aminotiazolina; Método A

40

Síntesis del anillo de tetrahidrotiazepina; Método A

[Fórmula química 20]



En la fórmula, L es un grupo saliente tal como halógeno o sulfoniloxi, y similar; m es un número entero de 1 a 3; y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

5

(Etapa 1)

El compuesto (k) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido se hace reaccionar con un reactivo de azida; por ejemplo, azida sódica, y similar; en un disolvente; por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C durante 0,5 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (l).

10

(Etapa 2)

El compuesto (l) se hace reaccionar con un agente reductor; por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, y similar; en un disolvente; por ejemplo tetrahidrofurano, éter, y similar; de -80 °C a 150 °C, preferentemente de 25 °C a 100 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (m).

15

20 (Etapa 3)

El compuesto (m) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; se hace reaccionar con el correspondiente isotiocianato; por ejemplo, isotiocianato de metilo, isotiocianato de etilo, y similar; o el correspondiente haluro de tiocarbamoilo; por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (n).

25

(Etapa 4)

El compuesto (n) en un disolvente; por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano y similar; se hace reaccionar con un agente de halogenación; por ejemplo cloruro de tionilo, oxicluro de fósforo, tetrabromuro de carbonotrietilfosfina, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, o alternativamente, el compuesto (n) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, diclorometano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo diisopropiletilamina, trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un agente de sulfonación; por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto halogenado o el compuesto sulfonilado obtenido se hace reaccionar con una base; por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (l-5).

30

35

40

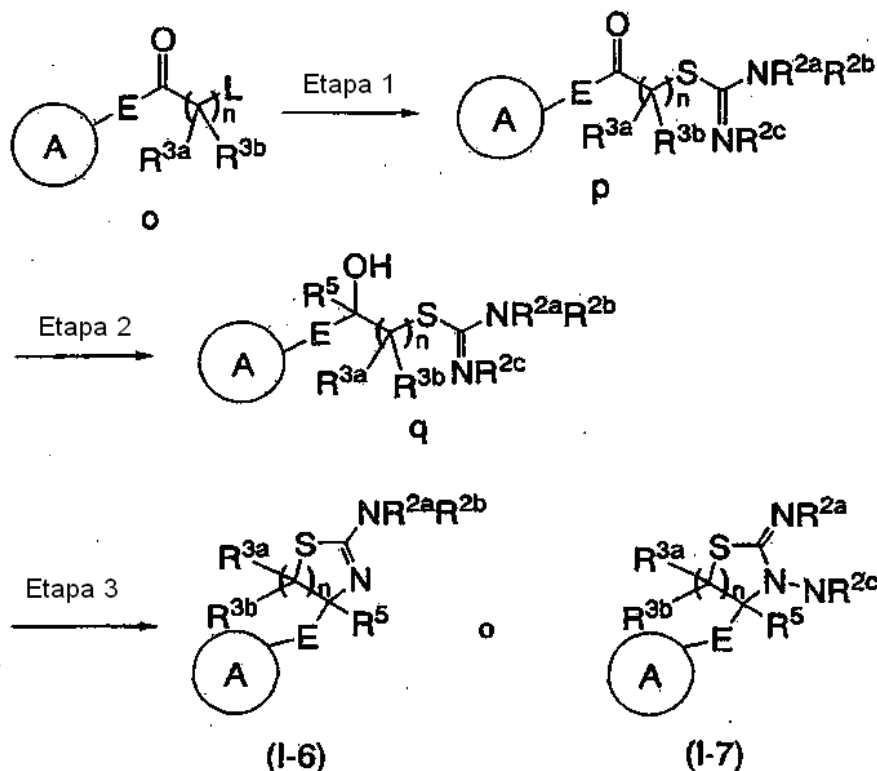
Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método E

Síntesis del anillo de aminotiazolina; Método B

45

Síntesis del anillo de tetrahidrotiazepina; Método B

[Fórmula química 21]



En la fórmula, al menos uno de R^{2b} y R^{2c} es un átomo de hidrógeno, n es un número entero de 1 a 3, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

5

(Etapa 1)

El compuesto (o) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido se hace reaccionar con una tiourea sustituida; por ejemplo, tiourea, N-metiltiourea, N,N-dimetiltiourea, N,N'-dimetiltiourea, y similar; en un disolvente; por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, y similar; de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 a 200 horas, preferentemente de 1 a 120 horas, para obtener el compuesto (p).

10

(Etapa 2)

Al compuesto (p) en un disolvente o una mezcla de disolventes; por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, y similar; se añade el reactivo de Grignard que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo cloruro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, o bromuro de bencilmagnesio, y similar; de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la mezcla se hace reaccionar durante 0,2 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, para obtener el compuesto (q).

20

(Etapa 3)

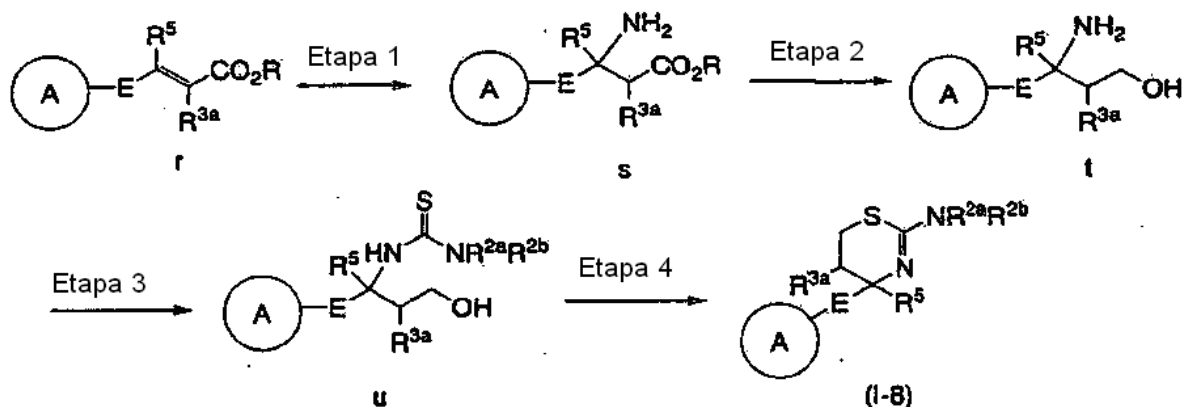
Al compuesto (q) en presencia o en ausencia de disolvente; por ejemplo, tolueno, y similar; se añade un ácido o una mezcla de ácidos, tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similar; y la mezcla se hace reaccionar de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0,5 a 200 horas, preferentemente de 1 a 150 horas, para obtener el compuesto (I-6) (en el que R^{2c} es H), o el compuesto (I-7) (en el que R^{2b} es H).

25

Síntesis del anillo de aminodihidrotiazina; Método F

30

[Fórmula química 22]



En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente.

5 (Etapa 1)

El compuesto (r) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido se hace reaccionar con cloruro de amonio en un disolvente; por ejemplo, ácido acético, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 100 °C durante 0,1 a 100 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (s).

10

(Etapa 2)

El compuesto (s) se hace reaccionar con un agente reductor; por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutil aluminio, y similar; en un disolvente; por ejemplo tetrahidrofurano, éter, y similar; de -80 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (t).

15

(Etapa 3)

El compuesto (t) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con el correspondiente isotiocianato; por ejemplo, isotiocianato de 4-metoxibencilo, isotiocianato de t-butilo, y similar; o el correspondiente haluro de carbamoilo; por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (u).

25

(Etapa 4)

El compuesto (u) en un disolvente; por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano, y similar; se hace reaccionar con un agente de halogenación; por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclorigo de fósforo, tetrabromuro de carbonotrifenílfosfina, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, o alternativamente, el compuesto (u) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, diclorometano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un agente de sulfonación; por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similar; de -80 °C a 50 °C, preferentemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto halogenado o el compuesto sulfonilado obtenido se hace reaccionar con una base; por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-8).

30

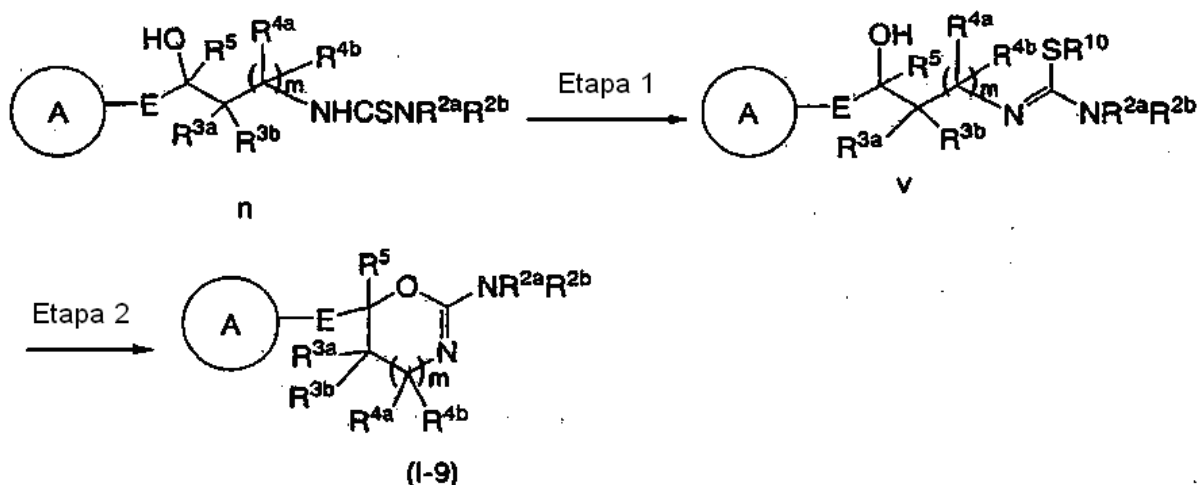
35

40

Síntesis del anillo de aminodihidrooxazina; Método A

Síntesis del anillo de aminotetrahidrooxazepina; Método A

[Fórmula química 23]



En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente.

5 (Etapa 1)

El compuesto (n) que se obtiene mediante la Etapa 3 (del compuesto (m) al compuesto (n)) de la "Síntesis del anillo de aminodihrotiazina; Método D", en un disolvente; por ejemplo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con un agente alquilante; por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de bencilo, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C durante 0,1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (v).

15 (Etapa 2)

El compuesto (v) en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con un óxido metálico; por ejemplo, óxido de plata, óxido de mercurio, dióxido de manganeso, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 150 °C durante 1 a 120 horas, preferentemente de 0,5 a 100 horas, para obtener el compuesto (I-9).

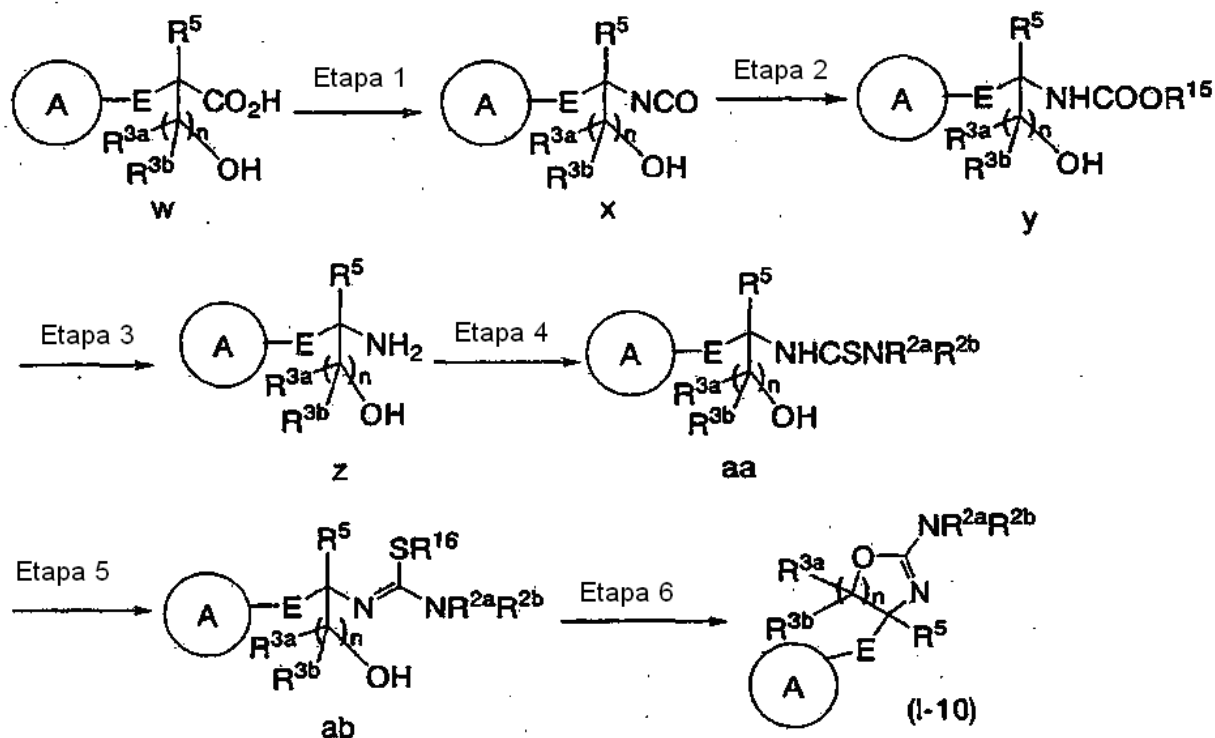
Síntesis del anillo de aminodihidrooxazina; Método B

Síntesis del anillo de aminooxazolina

25

Síntesis del anillo de aminotetrahidrooxazepina; Método B

[Fórmula química 24]



En la fórmula, R^{15} es alquilo inferior opcionalmente sustituido; por ejemplo, t-butilo, bencilo, y similar; R^{16} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 3, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

El compuesto (w) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido en un disolvente; por ejemplo, tolueno, alcohol t-butílico, tetrahidrofurano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, y similar; se hace reaccionar con un reactivo de azida; por ejemplo, difenil fosforil azida, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C durante 1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (x).

(Etapa 2)

El compuesto (x) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; se hace reaccionar con un alcohol; por ejemplo, alcohol t-butílico, alcohol 3,4-dimetoxibencílico, alcohol 4-metoxibencílico, y similar; de 0 °C a 300 °C, preferentemente de 50 °C a 200 °C durante 1 a 800 horas, preferentemente de 5 a 500 horas, para obtener el compuesto (y).

(Etapa 3)

El compuesto (y) en presencia o en ausencia de disolvente; por ejemplo, agua, tolueno, diclorometano, metanol, 1,4-dioxano, ácido acético, acetato de etilo, y similar; en presencia de un ácido; por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 25 °C a 150 °C durante 0,1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (z).

(Etapa 4)

El compuesto (z) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, y similar; se hace reaccionar con el correspondiente isotiocianato, o el haluro de tiocarbamoilo correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (aa).

(Etapa 5)

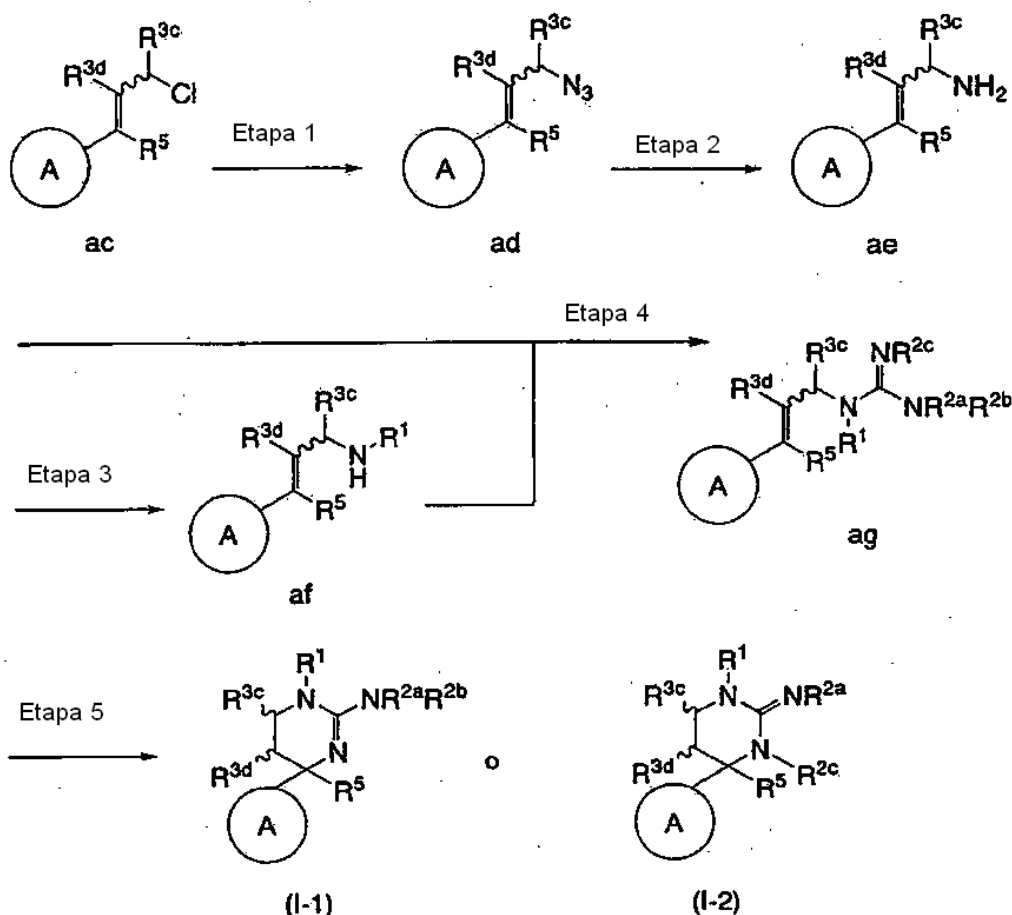
El compuesto (aa) en un disolvente; por ejemplo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, diisopropiletamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con un agente alquilante; por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de bencilo, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 40 °C a 150 °C durante 1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (ab).

(Etapa 6)

El compuesto (ab) en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo, diisopropiletamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico, y similar; se hace reaccionar con un óxido metálico; por ejemplo, óxido de plata, óxido de mercurio, dióxido de manganeso, y similar; de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 10 °C a 150 °C durante 1 a 120 horas, preferentemente de 0,5 a 100 horas, para obtener el compuesto (I-10).

Síntesis del anillo de aminotetrahidropirimidina

[Fórmula química 25]



20

En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente.

(Etapa 1)

25 Al compuesto (ac) preparado mediante un método conocido en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, metanol, y similar; se hace reaccionar con un reactivo de azida; por ejemplo, azida sódica, azida de litio, y similar; de 20 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para

obtener el compuesto (ad).

(Etapa 2)

- 5 A la suspensión de hidruro de litio y aluminio en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, o éter, y similar; se añade el compuesto (ad) disuelto en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, o dietil éter, y similar; en atmósfera de nitrógeno, de -80 °C a 20 °C, preferentemente de -30 °C a 0 °C, y la mezcla se hace reaccionar durante 1 minuto a 10 horas, preferentemente de 10 minutos a 1 hora, o alternativamente al compuesto (ad) en un disolvente; por ejemplo, etanol, isopropanol, o n-butanol, y similar; se añade níquel Raney de 10 °C a 110 °C, preferentemente de 50 °C a 80 °C, y se hace reaccionar durante 1 minuto a 10 horas, preferentemente de 10 minutos a 1 hora, para obtener el compuesto (ae).

(Etapa 3)

- 15 El compuesto (ae) en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de un ácido; por ejemplo, ácido acético, o ácido propiónico, y similar; se hace reaccionar con un agente reductor; por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, y similar; de -50 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C, durante 0,1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 24 horas, o el compuesto (ae) en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y similar; en presencia de un agente de deshidratación; por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, carbonildiimidazol, y similar; o en presencia de una base; por ejemplo, trietilamina, carbonato potásico, y similar; se hace reaccionar con un ácido carboxílico; por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, y similar; de -50 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C durante 0,1 a 48 horas, preferentemente de 0,5 a 16 horas, para obtener el compuesto (af). Y a continuación, a la suspensión de hidruro de litio y aluminio en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, o dietil éter, y similar; se añade el compuesto de amida mencionado anteriormente disuelto en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, o éter, y similar; de -50 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C, y la mezcla se hace reaccionar durante 1 minuto a 48 horas, preferentemente de 10 minutos a 10 horas, para obtener el compuesto (af).

(Etapa 4)

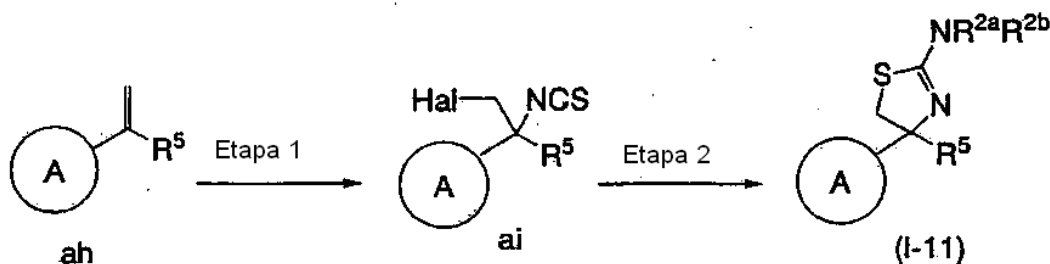
- 30 El compuesto (ae) o el compuesto (af) en un disolvente; por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y similar; se hace reaccionar con 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamidina o S-metiltiourea de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, y la mezcla se hace reaccionar durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (ag).

(Etapa 5)

- 40 Al compuesto (ag) (en el que al menos R^{2b} o R^{2c} es un átomo de hidrógeno) en presencia o en ausencia de disolvente; por ejemplo, tolueno, y similar; se añade un ácido; por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similar, o la mezcla de los mismos; y la mezcla se hace reaccionar de -20 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C, y la mezcla se hace reaccionar durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-2) (en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno) o el compuesto (I-1) (en el que R^{2c} es un átomo de hidrógeno) respectivamente. Con la condición de que, si R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} tienen una estructura frágil en condiciones ácidas; por ejemplo, t-butiloxicarbonilo, y similar; R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} en el compuesto (I-1) o el compuesto (I-2) se pueden transformar en un átomo de hidrógeno.

Síntesis del anillo de aminotiazolina; Método C

[Fórmula química 26]



50

En la fórmula, Hal es halógeno, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

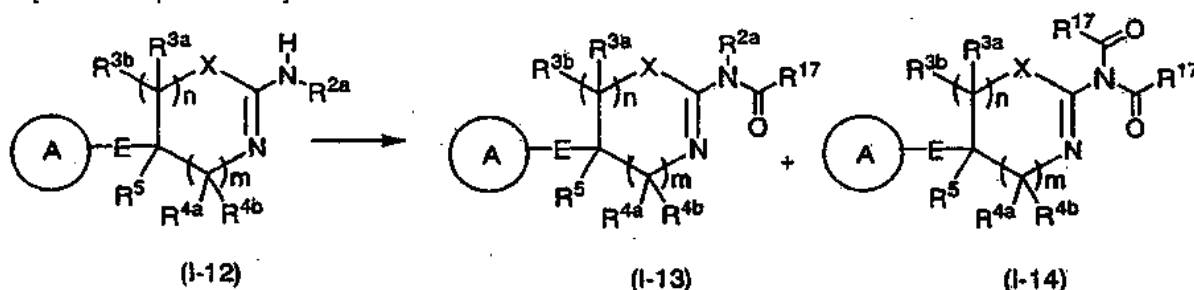
El compuesto (ah) que está disponible en el mercado o se prepara mediante un método conocido en un disolvente; por ejemplo, tolueno; cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; o en un disolvente mixto; por ejemplo, cloroformo-agua, y similar; se hace reaccionar con halógeno; por ejemplo, incluyendo yodo, bromo, cloro; un catalizador de transferencia de fase; por ejemplo, ácido tiocianico sódico, ácido tiocianico de amonio, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, durante 0,5 a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (ai).

10 (Etapa 2)

El compuesto (ai) en un disolvente; por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, y similar; se hace reaccionar con una amina que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo amoniaco, metilamina, dietilamina, y similar; de 0 °C a 150 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, durante 0,5 a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-11).

Derivado de aminoacilo 1

[Fórmula química 27]

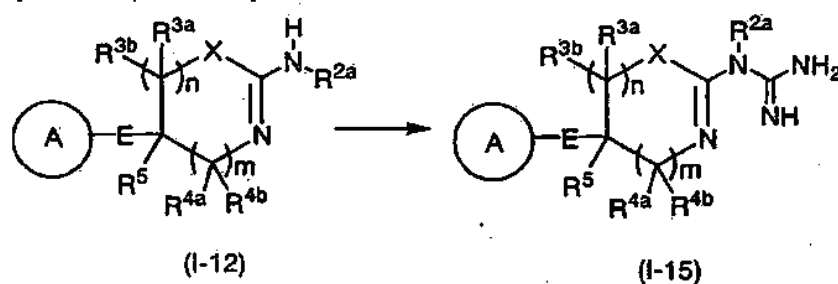


20 En la fórmula, R¹⁷ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

25 El compuesto (I-12) en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno en presencia o en ausencia de un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de una base; por ejemplo, piridina, trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un agente de acilación que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, cloruro de benzoilo, cloruro de 2-furoilo, acético anhídrido, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C, durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, o alternativamente, el compuesto (I-12) en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de un agente de deshidratación; por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, y similar; se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, aminoácido, ácido glicólico, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C, durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-13) y/o el compuesto (I-14) (en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno).

35 Derivados de guanidino

[Fórmula química 28]



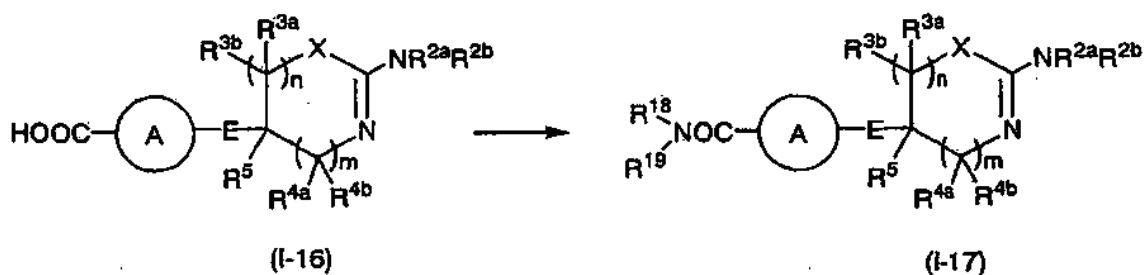
40 En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente.

El compuesto (I-12) en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno en un disolvente; por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, trietilamina, hidrogenocarbonato sódico, y similar; se hace reaccionar con 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamidina, o S-metilisotiurea etc. de 0 °C a 15 °C, preferentemente de 20 °C a 100 °C, durante 0,5 a 120 horas, preferentemente de 1 a 24 horas,

5

Derivados de carbamoilo

[Fórmula química 29]



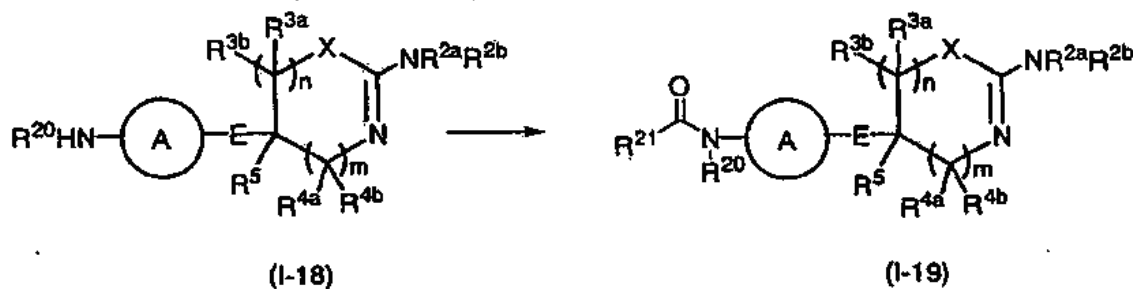
10 En la fórmula, CONR¹⁸R¹⁹ es carbamoilo opcionalmente sustituido, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-16) que tiene un grupo carboxilo como sustituyente del anillo A en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de un agente de deshidratación; por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, y similar; se hace reaccionar con una amina primaria o una amina secundaria (anilina, 2-aminopiridina, dimetilamina etc.) de -80 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C, durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-17).

15

20 Derivado de acilamino 2

[Fórmula química 30]



25 En la fórmula, NHR²⁰ es amino opcionalmente sustituido; NR²⁰COR²¹ es acil amino opcionalmente sustituido, ureido opcionalmente sustituido, carboxi amino que tiene un sustituyente en el átomo de oxígeno, y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-18) que tiene un grupo amino opcionalmente sustituido en el anillo A en presencia o en ausencia de un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia o en ausencia de una base; por ejemplo, piridina, trietilamina, y similar; se hace reaccionar con un reactivo que incluye cloruro de ácido, anhídrido de ácido, derivados de éster de cloroforniato, derivados de isocianato (cloruro de benzoilo, cloruro de 2-furoilo, anhídrido acético, cloroforniato de bencilo, dicarbonato de di-t-butilo, isocianato de fenilo, etc.), de -80 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C, durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas. O alternativamente, el compuesto (I-18) que tiene un grupo amino opcionalmente sustituido en el anillo A en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, y similar; en presencia de un agente de deshidratación; por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, y similar; se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, ácido benzoico, ácido 2-piridinacarboxílico, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de -20 °C a 40 °C, durante 0,1 a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-19).

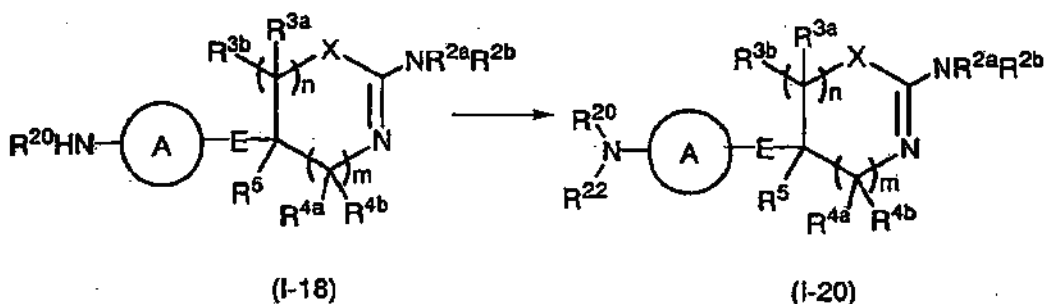
30

35

40

Derivados de alquilamino

[Fórmula química 31]



En la fórmula, NHR²⁰ es amino opcionalmente sustituido, R²² es alquilo inferior.

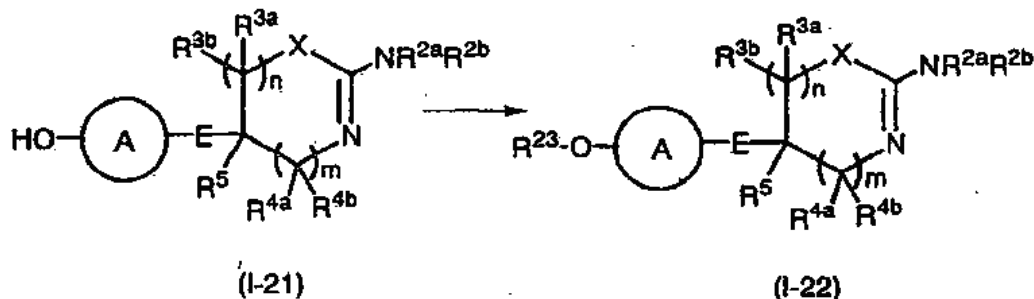
5

El compuesto (I-18) que tiene un grupo amino en el anillo A en un disolvente; por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, y similar; en presencia o en ausencia de un ácido; por ejemplo, ácido acético, y similar; se hace reaccionar con un aldehído que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, benzaldehído, piridina-2-carbaldehído, y similar; y un agente reductor; por ejemplo, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante 0,5 a 150 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-20).

10

Derivados de alcoxi sustituidos

[Fórmula química 32]



15

En la fórmula, R²³ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, etc., y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

20

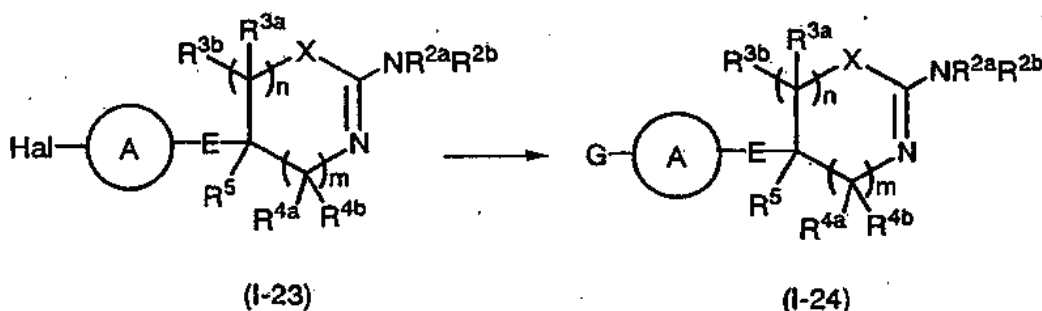
El compuesto (I-21) que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente del anillo A en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; en presencia de una base por ejemplo carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, y similar; se hace reaccionar con un agente de alquilación que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo; por ejemplo, cloruro de bencilo, yoduro de metilo, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante 0,5 a 150 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, o alternativamente, el compuesto (I-18) en un disolvente; por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, y similar; con un reactivo de Mitsunobu; por ejemplo éster de etilo del ácido trifenilfosfinaazodicarboxílico, y similar; se hace reaccionar con un alcohol; por ejemplo, 2-aminoetanol, y similar; de -80 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante 0,5 a 72 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-22).

25

30

Introducción de sustituyente mediante reacción de acoplamiento con paladio

[Fórmula química 33]

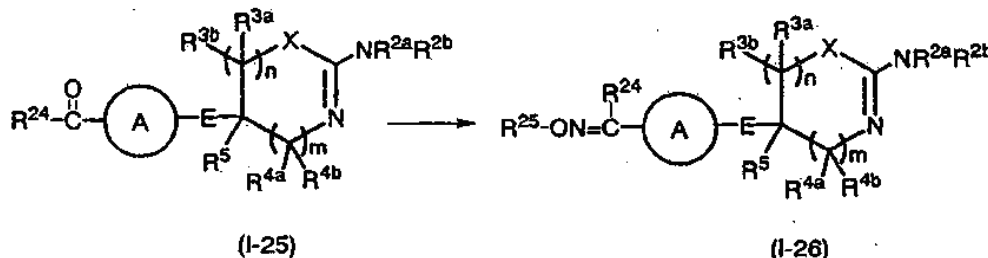


En la fórmula, Hal es halógeno, G es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido etc., y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-23) que tiene halógeno como sustituyente del anillo A en un disolvente; por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, metanol, y similar; en presencia de una base; por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico, y similar; un catalizador de paladio; por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, y similar; y un ligando; por ejemplo trifenilfosfina, y similar; se hace reaccionar con el compuesto que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo (estireno, alcohol propargílico, ácido aril borónico, monóxido de carbono), con o sin radiación de microondas, de -80 °C a 150 °C, preferentemente de 0 °C a 100 °C, durante 0,5 a 72 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-24).

Derivados de oxima

[Fórmula química 34]



En la fórmula, R²⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido etc., R²⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido etc., y los demás símbolos son iguales que como se han descrito anteriormente.

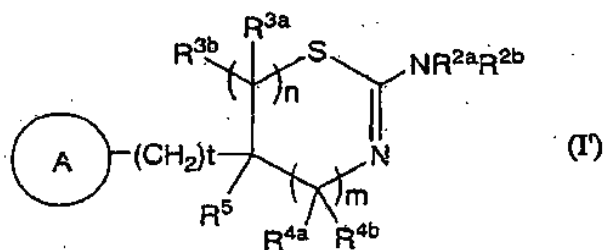
El compuesto (I-25) que tiene un grupo acilo como sustituyente del anillo A en un disolvente; por ejemplo, metanol, etanol, y similar; en presencia o en ausencia de aditivos; por ejemplo; acetato potásico, y similar; se hace reaccionar con hidroxilamina que tiene el sustituyente correspondiente al compuesto objetivo (hidroxilamina, metoxilamina, O-bencilhidroxilamina, etc.) o la sal del mismo, de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C, durante 0,5 a 150 horas, preferentemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-26).

En todas las etapas mencionadas anteriormente, si un compuesto tiene un sustituyente que interrumpe la reacción; (por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carbonilo, carboxilo, etc.), el sustituyente del compuesto se protege mediante los métodos que se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) mencionado anteriormente, y se desprotege en una etapa preferente.

El compuesto (I) que se presenta a continuación; en particular, X es S, y E es un enlace o metileno; es preferente.

1) Un compuesto representado por la fórmula general (I'),

[Fórmula química 35]



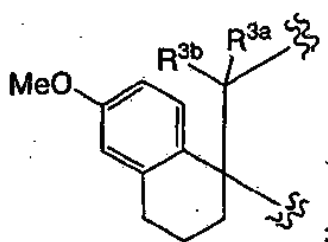
en la fórmula, t es 0 o 1, los demás símbolos son iguales que en el apartado anterior (a), con la condición de que se excluyen los compuestos representados a continuación;

5

- i) en el que n + m es 2, R³ es un átomo de hidrógeno, y el anillo A es fenilo sin sustituir;
- ii) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;
- iii) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es etilo, y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo;
- iv) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ y el anillo A son fenilo;
- v) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} y R^{2b} es un átomo de hidrógeno, R⁵ y el anillo A se toman juntos para formar

10

[Fórmula química 36]



15

- y
- vi) el compuesto, en el que n + m es 1 o 2; R⁵ es un átomo de hidrógeno; el anillo A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilo inferior carbonilamino, mercapto, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilamino inferior, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por R2-1),

20

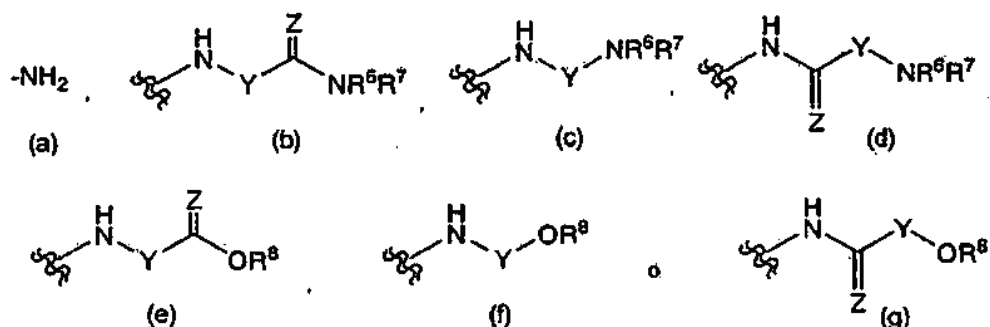
Además, en la fórmula (I'), es preferente el compuesto que se representa a continuación. 2) El compuesto, en el que n es 1 y m es 0 (este compuesto está representado por nm⁻¹), 3) el compuesto, en el que n es 2 y m es 0 (este compuesto está representado por nm⁻²), 4) el compuesto, en el que n es 3 y m es 0 (este compuesto está representado por nm⁻³), 5) el compuesto, en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por R2-1),

25

- 6) el compuesto, en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por R2-2),
- 7) el compuesto, en el que NR^{2a}R^{2b} está representado por la siguiente fórmula:

30

[Fórmula química 37]

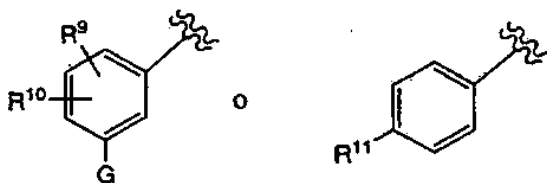


en la que cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente.

- 5 R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo,
 Y es alquileo inferior opcionalmente sustituido, alqueniemo inferior opcionalmente sustituido o alquinileno
 inferior opcionalmente sustituido,
 Z es O o S (este compuesto está representado por R2-3),
 8) el compuesto, en el que $NR^{2a}R^{2b}$ es NH_2 (este compuesto está representado por R2-4),

- 10 9) el compuesto, en el que el anillo A es fenilo sustituido o piridilo sustituido (este compuesto está representado
 por A-1),
 10) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

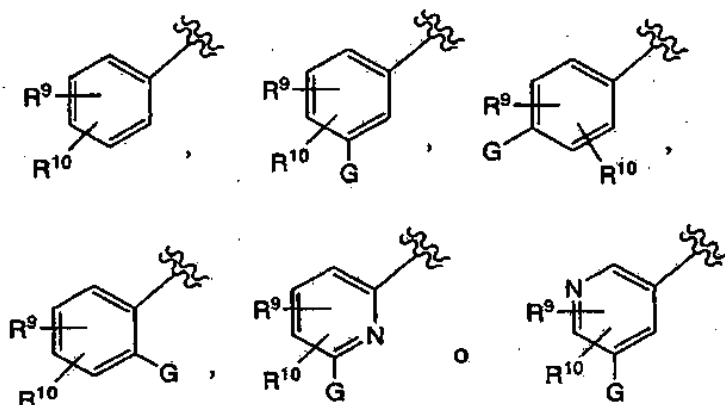
[Fórmula química 38]



- 15 en la que R^9 , R^{10} y R^{11} es un átomo de hidrógeno o G,
 G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior
 opcionalmente sustituido, alqueniemo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente
 20 sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior
 opcionalmente sustituido, alcocarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxicarboniloxi opcionalmente
 sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoiloxi opcionalmente
 sustituido, alquilitio inferior opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior
 25 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo inferior opcionalmente
 sustituido, arilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido,
 arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico
 opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente
 sustituido o heterocíclicoxi opcionalmente sustituido, cada G pueden ser diferente (este compuesto está
 30 representado por A-2),

- 11) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

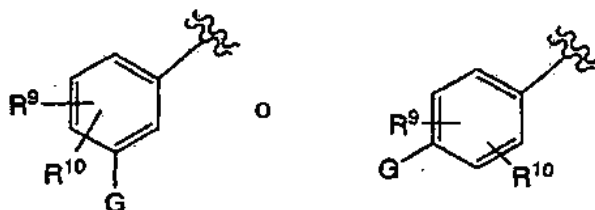
[Fórmula química 39]



5 en la que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, azilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido, G es igual que como se ha descrito anteriormente en 10) (este compuesto está representado por A-3),

10 12) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 40]



15 en la que R^9 y R^{10} son iguales que como se describen en 11), G es igual que como se describe en 10) (este compuesto está representado por A-4),

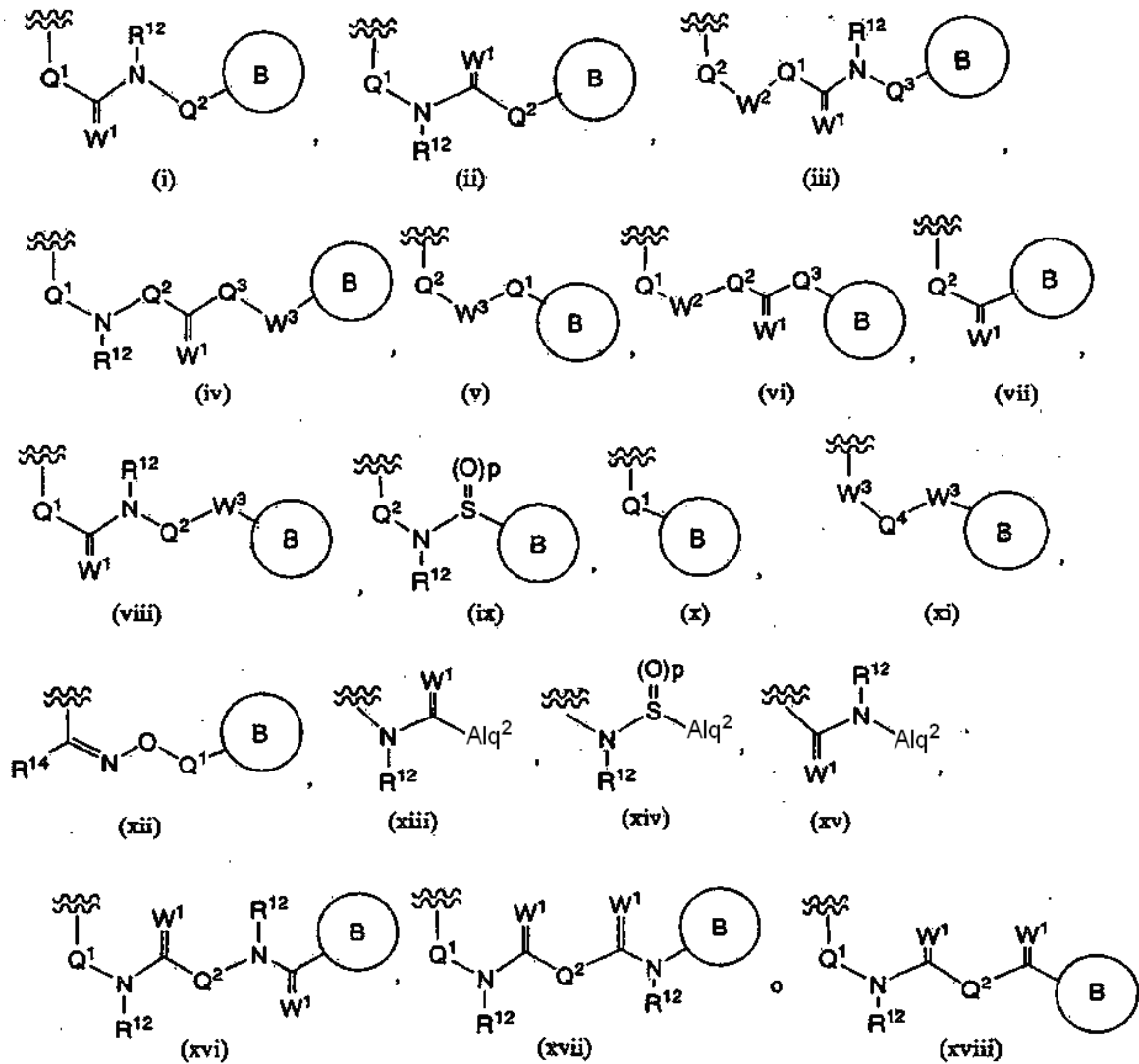
13) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 , y R^{10} se definen en 11), G es amino opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por A-5),

20 14) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se definen en 11), G es arilcarbonilamino opcionalmente sustituido o carbonilamino heterocíclico opcionalmente sustituido, z.

15) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se definen en 11), G es carbonilamino heterocíclico opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por A-6),

25 16) el compuesto, en el que el anillo A se define en 11), G está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 41]



en la que Q¹, Q² y Q⁸ son cada uno independientemente un enlace, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquilenilo inferior opcionalmente sustituido;

5 Q⁴ es alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquilenilo inferior opcionalmente sustituido

W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, carbocíclico alquilo o acilo inferior;

10 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Alq² es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R⁹ y R¹⁰ son iguales que como se describen en 11) (este compuesto está representado por A-7),

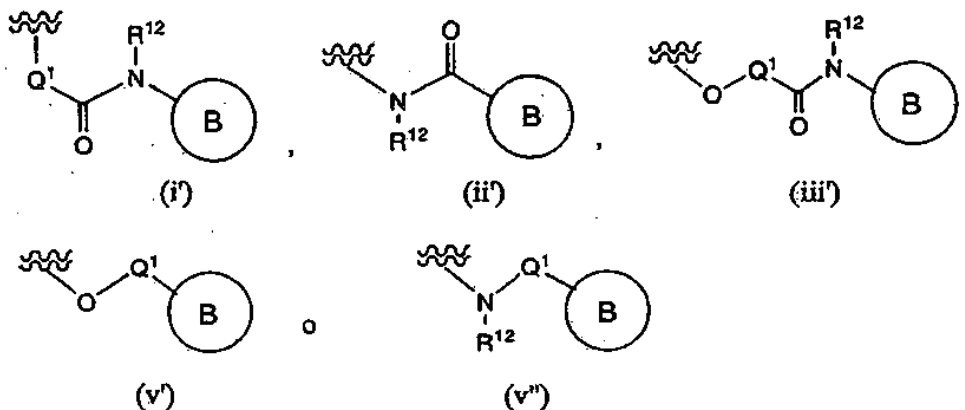
15 17) el compuesto, en el que el anillo A, R⁹ y R¹⁰ son el grupo definido en 11); G es el grupo definido en 16); el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o

20 Heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

y los demás símbolos son iguales que como se describen en 16) (este compuesto está representado por A-8),

18) el compuesto, en el que el anillo A, R⁹ y R¹⁰ se definen en 11), G está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 42]



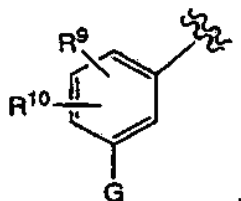
5

en la fórmula, en la que cada uno de los símbolos es igual que los descritos en 16) (este compuesto está representado por A-9),

19) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

10

[Fórmula química 43]



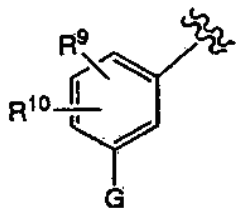
G se define en 16), el anillo B es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R⁹ o R¹⁰ es un átomo de hidrógeno; y el otro es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por A-10),

15

20) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

20

[Fórmula química 44]

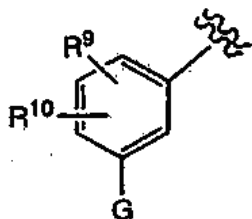


G se define en 18), los demás símbolos son iguales que como se describen en 19) (este compuesto está representado por A-11),

25

21) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 45]

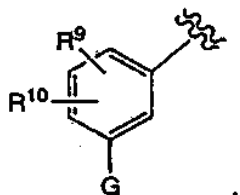


G se define en 16), el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzotiazolilo o benzotienilo, R⁹ y R¹⁰ son iguales que como se describen en 19) (este compuesto está representado por A-12),

5

22) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 46]

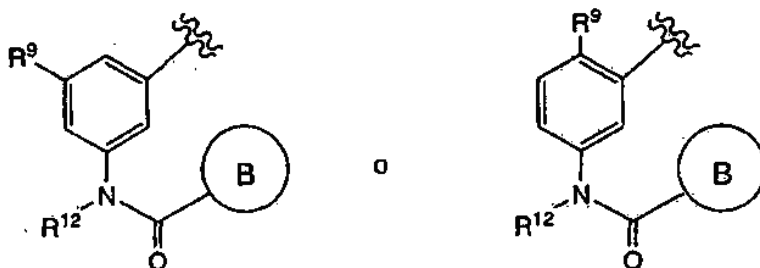


G se define en 18), el anillo B se define en 21), R⁹ y R¹⁰ son iguales que como se describen en 19) (este compuesto está representado por A-13),

10

23) el compuesto, en el que el anillo A está representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula química 47]



15

en el que R⁹ es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido alquil inferior-sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, el anillo B es igual que como se describe en 21); R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior (este compuesto está representado por A-14),

20

24) el compuesto, en el que R⁵ es un átomo de hidrógeno o alquilo C1 a C3 (este compuesto está representado por R5-1),

25) el compuesto, en el que R⁶ es alquilo C1 a C3 (este compuesto está representado por R5-2),

25

26) el compuesto, en el que R⁶ es metilo (este compuesto está representado por R5-3),

27) el compuesto, en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido (este compuesto está representado por R3-1),

28) el compuesto en el que, R^{3a} es un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, R^{3b} es un átomo de hidrógeno, un R³ es un átomo de hidrógeno cuando n es 2, uno o dos R^{2a} es (son) un átomo de hidrógeno

30

A-13, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-3, A-13, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-3, A-13, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-3, A-13, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-3, A-14, R5-13, R-1), (nm-3, R2-3, A-14, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-3, A-14, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-3, A-14, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-3, A-14, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-3, A-14, R5-3, R3,2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-1, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-1, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-1, R5-3, R3-1), (mn-3, R2-4, A-1, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-2, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-2, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-3, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-3, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-4, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-435-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-4, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-4, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-5, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-5, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-5, R5-2, R3-1), (mn-3, R2-4, A-5, R5-2, R3-2), (mn-3, R2-4, A-5, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-5, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-6, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-6, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-7, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-7, R5-3, R3-2), (mn-3, R2-4, A-8, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-8, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-8, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-8, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-9, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-9, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-10, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-10, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-1, R5-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-11, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-11, R5-3, R3-2), (mn-3, R2-4, A-12, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-12, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-12, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-12, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-13, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-13, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-14, R5-1, R3-1), (nm-3, R2-4, A-14, R5-1, R3-2), (nm-3, R2-4, A-14, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-4, A-14, R5-2, R3-2), (nm-3, R2-4, A-14, R5-3, R3-1), (nm-3, R2-4, A-14, R5-3, R3-2), (nm-3, R2-4, A-14, R5-3, R3-3).

En un compuesto representado por la fórmula general (I'), un compuesto, en el que la combinación de n, m, R^{2a}, R^{2a}, el anillo A, R⁵, R^{8a}, y R^{3b} (nm, R², A, R⁵, R³) es uno de los compuestos anteriores, y E es un enlace.

Los compuestos de la invención se pueden emplear en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad asociada a generación, secreción o deposición de proteína amiloide β , tal como demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer), síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedad por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta de tipo Alzheimer y vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide, etc.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros fármacos terapéuticos para enfermedad de Alzheimer, inhibidores de acetilcolinesterasa, etc. Los compuestos de la invención se pueden tratar de forma concomitante con agentes antidemencia tales como clorhidrato de Donepezilo, Tacrina, Galantamina, Rivastigmina, Zanapexilo, Memantina, Vinpocetina.

Cuando el presente compuesto se administra un ser humano, se puede administrar por vía oral en forma de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones, o similares, o por vía parenteral en forma de inyectables, supositorios, agentes transdérmicos absorbibles, agentes absorbibles, o similares. Además, el presente compuesto se puede formular en preparaciones farmacéuticas por adición de aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, lubricantes y similares, que son adecuados para formulaciones y una cantidad eficaz del presente compuesto.

La dosis es diferente dependiendo del estado de la enfermedad, la vía de administración, y la edad y peso del paciente, y es habitualmente de 0,1 μ g a 1 g/día, preferentemente de 0,01 a 200 mg/día cuando se administra por vía oral a un adulto, y es habitualmente de 0,1 μ g a 10 g/día, preferentemente de 0,1 a 2 g/día cuando se administra por vía parenteral.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo ilustran la presente invención con mayor detalle, pero la presente invención no queda limitada por estos ejemplos.

En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es el siguiente.

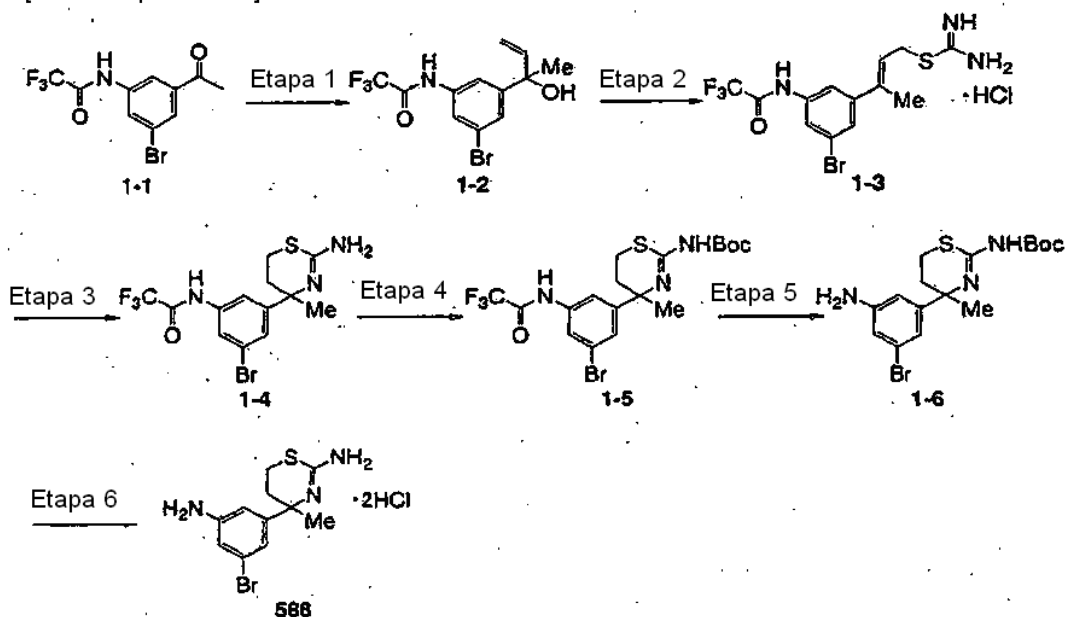
Me metilo;
 Et etilo;
 iPr o Prⁱ isopropilo;
 Ph fenilo;

Bn bencilo;
 Boc t-butoxicarbonilo;
 TBDPS t-butildifenilsililo.

5 [Ejemplo de Referencia 1]

Síntesis del compuesto 588

[Fórmula química 48]



10 Etapa 1

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto (1-1) (7,98 g) se disolvió en dietil éter (330 ml) y tetrahidrofurano (36 ml), se añadió cloruro de vinilmagnesio en solución de tetrahidrofurano (1,32 mol/l, 44,8 ml) con refrigeración con un baño de hielo seco-acetona, y se agitó durante 20 min. A continuación, la solución de reacción se agitó durante 30 min con refrigeración con un baño de hielo-agua y se agitó durante 35 min a temperatura ambiente. Y a continuación, se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1-2) (6,00 g). RMN ¹H (CDCl₃) 1,63 (3H, s), 2,08 (1H, a), 5,20 (1H, dd, J = 10,6; 1,6 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 17,1, 1,6 Hz), 6,09 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 3,9, 2,6 Hz), 8,06 (1H, a).

25 Etapa 2

El compuesto (1-2) (6,36 g) se disolvió en ácido acético (30 ml), y se añadió tiourea (1,50 g), una solución de 1 mol/l de clorhidrato-ácido acético (20,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se agitó a 40 °C durante 3 horas, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas, y a 40 °C durante 19 horas. Se añadió tiourea (0,450 g), y una solución de 1 mol/l de ácido clorhídrico-ácido acético (7,53 ml), y se agitó a 40 °C durante 23 horas. Después del consumo del compuesto (1-2), el disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se cristalizó en metanol-dietil éter para proporcionar el compuesto (1-3) (5,23 g) en forma de un cristal. Por otra parte, el líquido madre se evaporó a presión reducida, y se obtuvo el compuesto (1-3) (3,00 g) en forma de un producto sólido en bruto. RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,09 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,94 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,87 (1H, s), 9,17 (3H, a), 11,46 (1H, s).

40 Etapa 3

Al compuesto (1-3) (5,23 g) disuelto en ácido trifluoroacético (25 ml) se añadió ácido metanosulfónico (2,14 ml) gota a gota con refrigeración con un baño de hielo-agua. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después del consumo del compuesto (1-3), el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió agua y carbonato sódico, y a continuación se extrajo con acetato de

etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (1-4) (4,90 g) en forma de un producto en bruto.

5 RMN ¹H (CDCl₃): 1,53 (3H, s), 1,90 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,97 (1H, m), 4,32 (2H, a), 7,34 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,86 (1H, t, J = 1,8 Hz).

Etapa 4

10 En atmósfera de nitrógeno, al compuesto (1-4) (4,90 g) disuelto en tetrahidrofurano se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (2,97 g) y trietilamina (1,89 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua y a continuación se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación el residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo-dietil éter para proporcionar el compuesto (1-5) (4,62 g) en forma de un cristal.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,36 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,29 (1H, s).

Etapa 5

20 El compuesto (1-5) (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (8,7 ml), y se añadió una solución de 1 mol/l de hidróxido de litio (4,43 ml) y se agitó a 50 °C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y la solución se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna a presión media sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1-6) (0,668 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,51 (9H, s), 1,63 (3H, s), 2,06 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 3,83 (2H, a), 6,51 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,72-6-74 (2H, m).

Etapa 6

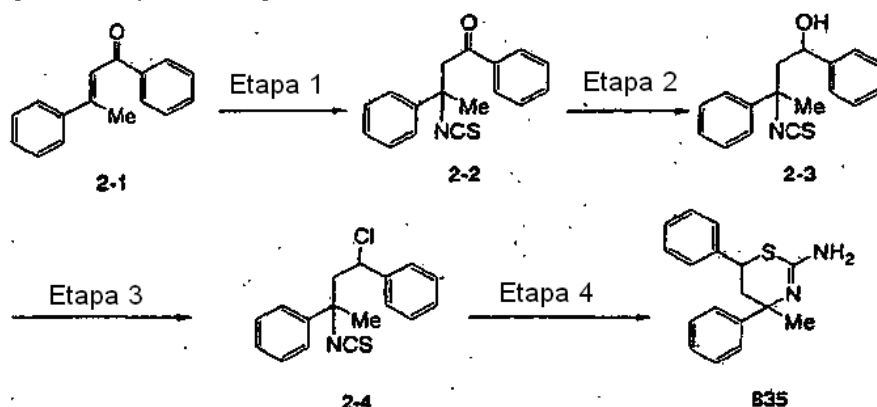
30 El compuesto (1-6) (20,0 mg) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó durante 16 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó en metanol-dietil éter para proporcionar el compuesto (588) (14,7 mg).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,59 (3H, s), 2,09-2,76 (4H, m), 6,44 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,60 (1H, t, J = 1,9 Hz), 6,71 (1H, t, J = 2,0 Hz), 10,4 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 2]

Síntesis del compuesto 835

[Fórmula química 49]



40 Etapa 1

45 El compuesto (2-1) (2020 mg) se disolvió en cloroformo (20 ml), a continuación se añadieron agua (4 ml) y ácido tiocianico sódico (1470 mg) a temperatura ambiente con agitación, y a continuación se añadió gota a gota ácido sulfúrico (1,94 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 345 minutos, y a continuación se agitó a 60 °C durante una noche. Debido a que permanecía compuesto (2-1) (comprobado por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron sucesivamente ácido tiocianico sódico

(1470 mg), agua (5 ml) y ácido sulfúrico (1,94 ml). Después de que se calentara la mezcla de reacción a 60 °C, la mezcla se agitó durante 1 día. Se añadió solución saturada de carbohidrato sódico a la mezcla de reacción para basificarla con refrigeración con un baño de hielo-agua, y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (2-2) (968 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz): 1,99 (3H, s), 3,55 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,69 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,12-7,64 (8H, m), 7,82-7,95 (2H, m).

10 Etapa 2

El compuesto (2-2) (842 mg) se disolvió en etanol (8,4 ml), se añadieron sucesivamente dihidrogenofosfato sódico, borohidruro sódico (113,2 mg), y agua (2,8 ml), con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después del consumo del compuesto (2-2) (comprobado por TLC), se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción con refrigeración con un baño de hielo-agua, y a continuación se agitó durante unos minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto (2-3) (904,8 mg) en forma de un producto en bruto.

20 Etapa 3

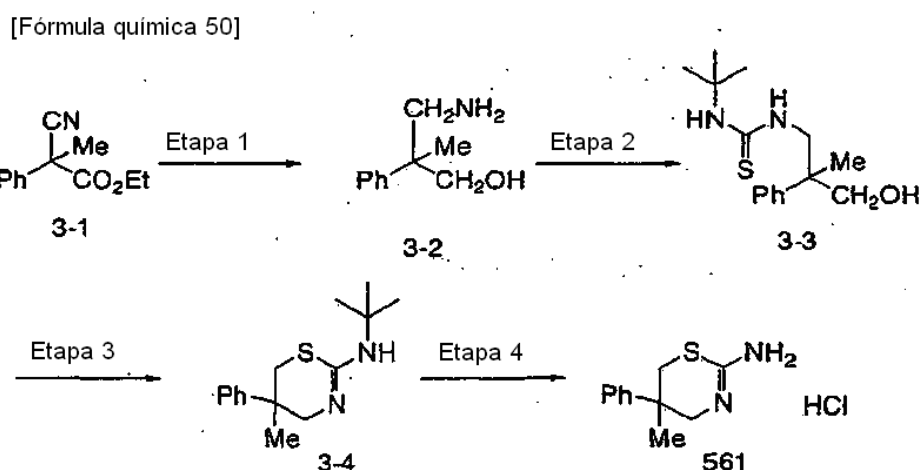
A una solución del compuesto (2-3) (900 mg) en tolueno (10 ml) se añadió una solución de cloruro de tionilo (0,7 ml) en tolueno (5 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua, y a continuación se agitó durante 1 hora. Después del consumo del compuesto (2-3) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (2-4) (1076,8 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 4

El compuesto (2-4) (1070 mg) se disolvió en una solución de aproximadamente 7 mol/l de amoníaco en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se agitó durante 1 día. Después del consumo del compuesto (2-4) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (835) (2633 mg) en forma de un producto en bruto.

[Ejemplo de Referencia 3]

Síntesis del compuesto 561



Etapa 1

A tetrahidrofurano (30 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (0,63 g), y a continuación se añadió gota a gota una solución del compuesto (3-1) (1,94 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 20 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se hizo reaccionar durante 3 horas a reflujo. A continuación se añadió hielo en pequeñas porciones con refrigeración, y a continuación se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-2) (0,90 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22 (3H, s), 3,08 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 3,34 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,85 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,11

(1H, d, J = 11,0 Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m).

Etapa 2

- 5 El compuesto (3-2) (0,90 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió isocianato de t-butilo (0,69 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-3) (1,33 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,12 (9H, s), 1,34 (3H, s), 3,15 (1H, a), 3,76 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 14,2, 4,6 Hz), 4,13 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 14,2, 6,6 Hz), 5,18 (1H, a), 6,01 (1 H, a), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,41 (4H, m).

Etapa 3

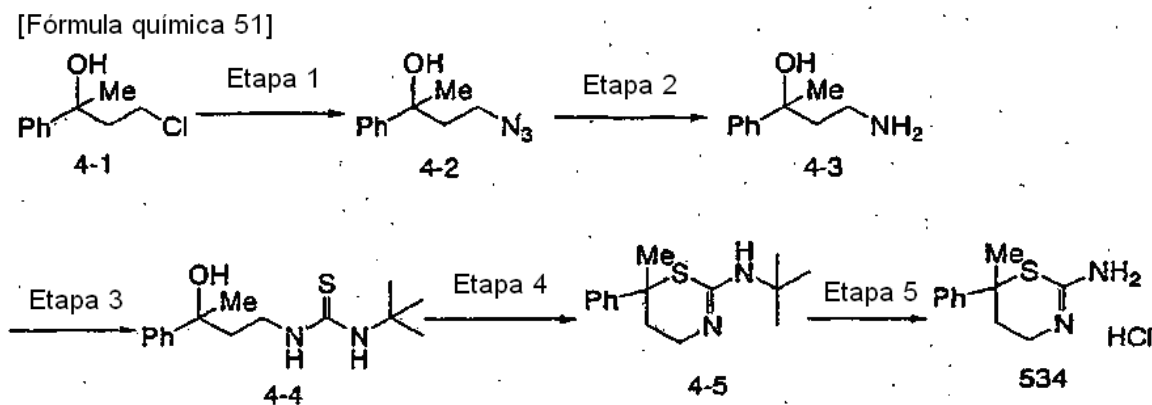
- 15 El compuesto (3-3) (315 mg) se disolvió en acetonitrilo (3 ml), y se añadieron trifenilfosfina (440 mg), y tetracloruro de carbono (520 mg) en acetonitrilo (3 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación se añadió carbonato potásico (460 mg) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-4) (0,23 g).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,30 (9H, s), 1,36 (3H, s), 3,13 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 3,51 (1H, a), 3,53 (1 H, d, J = 15,2 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 15,2, 2,3 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m).

Etapa 4

- 30 Al compuesto (3-4) (0,22 g), se añadió ácido clorhídrico conc. (4,5 ml), a continuación se agitó durante 2 horas a reflujo, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-dietil éter para proporcionar el compuesto (561) (0,16 g).
- RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,33 (3H, s), 3,33-3,49 (2H, m), 3,65-3,96 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,48 (2H, t, J = 7,6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 4]

- 35 Síntesis del compuesto 534



Etapa 1

- 40 El compuesto (4-1) (0,72 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a continuación se añadió azida sódica (0,31 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 13 horas, a continuación se añadió agua y la mezcla se extrajo con dietil éter, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para proporcionar el compuesto (4-2) (0,71 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 2

- 50 A una solución del compuesto (4-2) (0,71 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió en porciones hidruro de litio y aluminio (0,14 g) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, y a continuación se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después del consumo del material de partida, se añadió hielo en pequeñas

porciones, y a continuación se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y a continuación el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (4-3) (0,89 g) en forma de un producto en bruto.

5 Etapa 3

El compuesto (4-3) (0,89 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y a continuación se añadió isocianato de t-butilo (0,56 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y se añadió agua, y a continuación se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (4-4) (0,72 g).
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (9H, s), 2,08 (3H, s), 2,09-2,15 (2H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 5,97 (1H, a), 6,86 (1H, a), 7,28-7,43 (5H, m).

15 Etapa 4

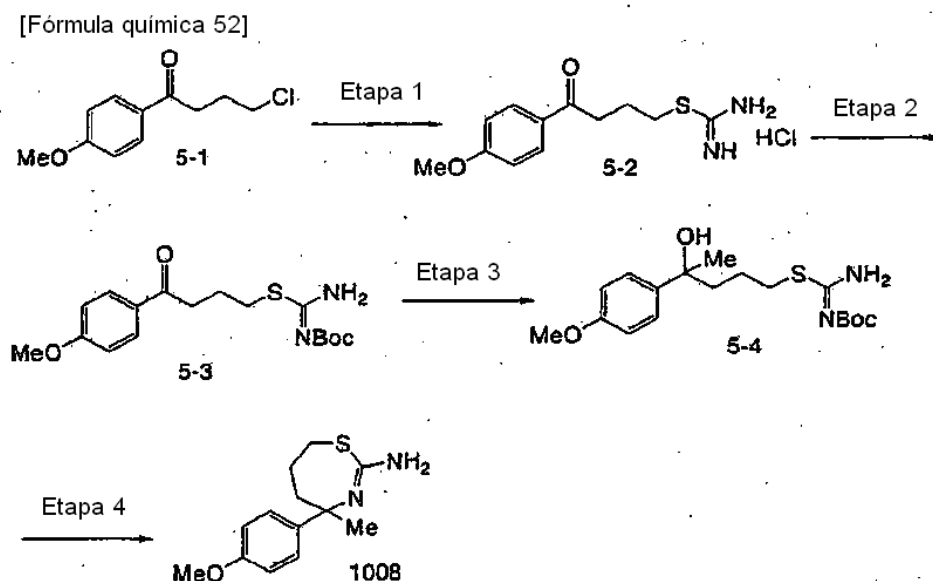
El compuesto (4-4) (120 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), y se añadieron trifetilfosfina (170 mg), y tetracloruro de carbono (200 mg) en acetonitrilo (1 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y a continuación se añadió carbonato potásico (177 mg) y se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (4-5) (0,06 g).
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,91 (1H, ddd, J = 13,5, 8,8, 5,0 Hz), 2,06 (1H, dt, J = 13,5, 5,0 Hz), 3,00 (1H, ddd, J = 15,1, 8,8, 5,0 Hz), 3,30 (1H, dt, J = 15,1, 5,0 Hz), 7,24-7,38 (5H, m).

Etapa 5

Al compuesto (4-5) (0,06 g), se añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-agua para proporcionar el compuesto (534) (0,02 g).
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,43 (3H, s), 1,77 (1H, dt, J = 8,4, 3,4 Hz), 2,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,48-2,50 (1H, m), 2,83-2,99 (1H, m), 6,12 (1H, a), 6,65 (1H, a), 7,21-7,24 (1H, m), 7,31-7,37 (4H, m).

35 [Ejemplo de Referencia 5]

Síntesis del compuesto 1008



40

Etapa 1

El compuesto (5-1) (3,00 g) se disolvió en etanol (30 ml), y se añadió tiourea (1,13 g), y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en

acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto (5-2) (4,03 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,95 (2H, quint, J = 6,8 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,18 (4H, a).

5 Etapa 2

El compuesto (5-2) (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), a continuación se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (1,74 g), y trietilamina (0,88 g), y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (5-3) (1,24 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 2,07-2,17 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

15 Etapa 3

El compuesto (5-3) (1,18 g) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), a continuación se añadió una solución de 0,9 mol/l de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (10,1 ml) con refrigeración con un baño de acetonitrilo-hielo seco con agitación, y a continuación mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y a continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la reacción, se añadió solución saturada de cloruro de amonio con refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, a continuación la mezcla se extrajo con dietil éter, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (5-4) (0,39 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,51 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,87-1,91 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Etapa 4

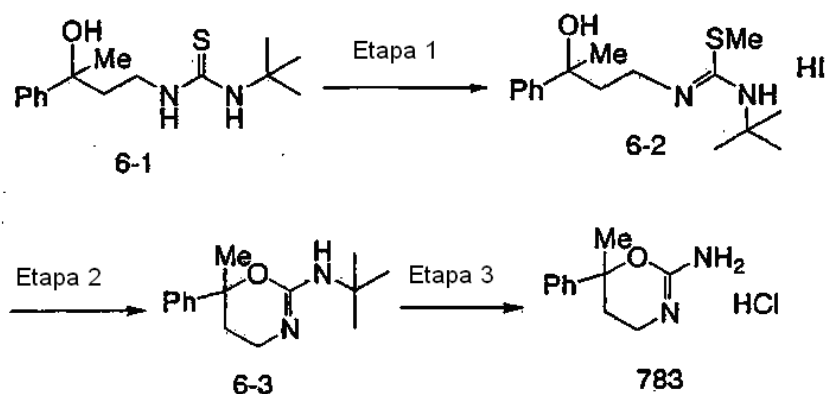
El compuesto (5-4) (0,24 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (6 ml), y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo, se añadieron agua y hidrogenocarbonato sódico saturado, y a continuación se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1008) (0,06 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,54 (3H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,30 (2H, a), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9,0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 6]

40 Síntesis del compuesto 783

[Fórmula química 53]



Etapa 1

El compuesto (6-1) (0,55 g) se disolvió en metanol (7 ml), y se añadió yoduro de metilo (0,36 g) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (6-2) (0,92 g) en forma de un producto en

bruto.

Etapa 2

- 5 El compuesto (6-2) (0,92 g) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml), y a continuación se añadieron trietilamina (0,24 g) y óxido de plata (1,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y a continuación los materiales insolubles se retiraron por filtración, a continuación el filtrado se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (6-3) (0,31 g).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,92 (1H, ddd, J = 9,2, 5,8, 3,4 Hz), 2,07 (1H, dt, J = 9,2, 3,4 Hz), 3,00 (1H, ddd, J = 9,2, 5,8, 3,4 Hz), 3,30 (1H, dt, J = 9,2, 3,4 Hz), 7,24-7,38 (5H, m).

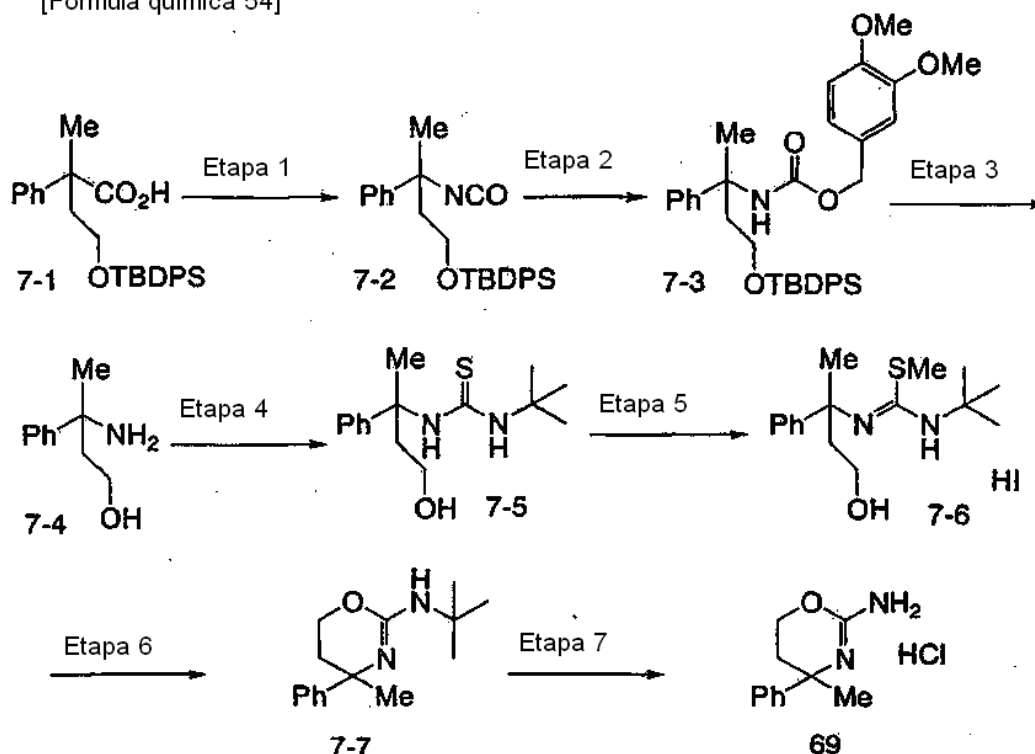
Etapa 3

- 15 Al compuesto (6-3) (0,22 g), se añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en agua para proporcionar el compuesto (783) (0,13 g).
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,44 (3H, s), 1,78 (1H, dt, J = 12,4, 4,2 Hz), 2,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 2,51-2,52 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,12 (1H, a), 6,66 (1H, a), 7,21-7,24 (1H, m), 7,32-7,37 (4H, m).

[Ejemplo 7]

Síntesis del compuesto 69

[Fórmula química 54]



25

Etapa 1

- 30 Una solución de el compuesto (7-1) (1,93 g), difenilfosforil azida (1,60 g), y trietilamina (0,59 g) en tolueno (20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas, y se añadió agua, y a continuación la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-2) (1,69 g).
- 35 RMN ¹H (CDCl₃): 1,00 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,17-2,22 (2H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 7,20-7,42 (10H, m), 7,58-7,63 (5H, m).

Etapa 2

El compuesto (7-2) (1,68 g) se disolvió en tolueno (9 ml), y se añadió alcohol 3,4-dimetoxibencílico (0,79 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua, a continuación la mezcla se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-3) (2,09 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,03 (9H, s), 1,87 (3H, s), 2,04 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,95 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,80-7,09 (3H, m), 7,22-7,42 (10H, m), 7,56-7,64 (5H, m).

Etapa 3

El compuesto (7-3) (2,09 g) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml), y se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (15 ml), y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua y una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano, a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-4) (0,45 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,57 (3H, s), 1,07-1,98 (2H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,72-8,86 (1H, m), 7,23-7,45 (15H, m).

Etapa 4

El compuesto (7-4) (0,44 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), y se añadieron isocianato de t-butilo (0,41 g) y diisopropiletilamina (0,46 g). Después de que se agitara la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días, se añadió agua, y se extrajo con diclorometano, a continuación la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-5) (0,17 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,79 (3H, s), 1,82-2,20 (2H, m), 3,71-3,81 (2H, m), 5,09 (1H, a), 7,30-7,62 (5H, m).

Etapa 5

El compuesto (7-5) (0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3,4 ml), y a continuación se añadió yoduro de metilo (0,11 g) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante 23 horas, el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (7-6) (0,28 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 6

El compuesto (7-6) (0,28 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), a continuación se añadieron trietilamina (74 mg) y óxido de plata (0,34 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, a continuación los materiales insolubles se retiraron por filtración, y a continuación el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-7) (0,14 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,36 (9H, s), 1,49 (3H, s), 1,96-2,09 (2H, m), 2,77-3,83 (1H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,31 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,3 Hz).

Etapa 7

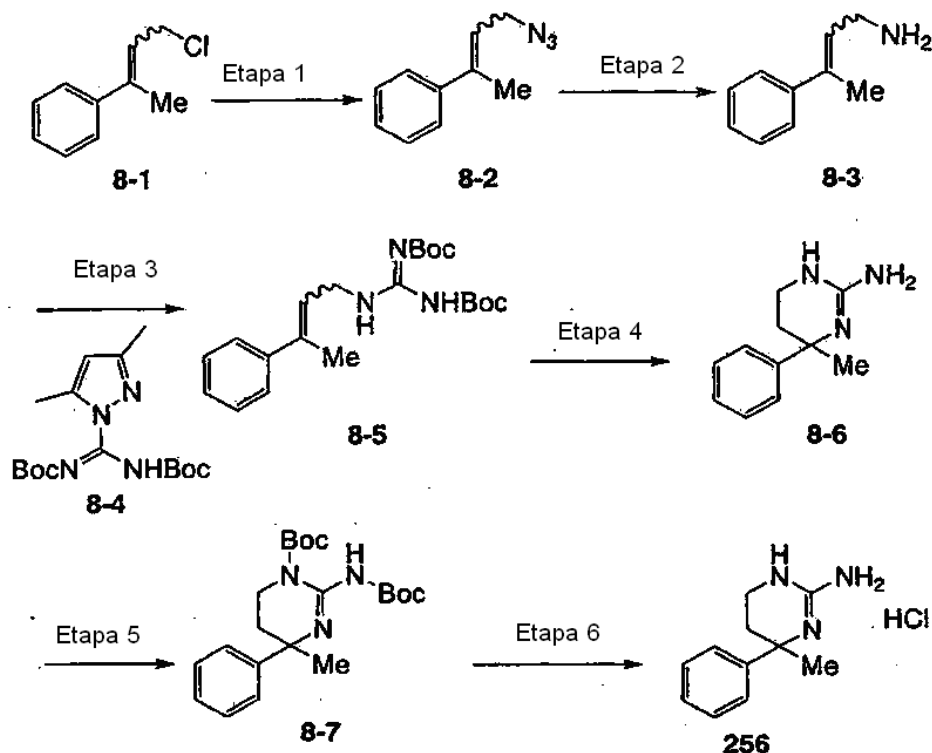
Al compuesto (7-7) (0,12 g) se añadió ácido clorhídrico conc. (9 ml), a continuación se agitó durante 1 hora a reflujo, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-agua para proporcionar el compuesto (69) (0,10 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,65 (3H, s), 2,28-2,35 (1H, m), 2,39-2,44 (1H, m), 3,97 (1H, dt, J = 7,8, 3,0 Hz), 4,53 (1H, dt, J = 7,8, 3,0 Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 8,44 (2H, a), 10,33 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 8]

Síntesis del compuesto 256

[Fórmula química 55]



Etapa 1

- 5 El compuesto (8-1) (4890 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), a continuación se añadió azida sódica (5720 mg) a temperatura ambiente con agitación, y la solución se calentó a 80 °C, y se agitó durante 12 horas. Después del consumo del compuesto (8-1) (comprobado por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadieron dietil éter y agua, y a continuación la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-2) (4940 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 2

- 15 A la suspensión de hidruro de litio y aluminio (1080 mg) en tetrahidrofurano (90 ml) en atmósfera de nitrógeno con refrigeración con un baño de hielo-agua, se añadió una solución del compuesto (8-2) (4940 mg) en tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después del consumo del compuesto (8-2) (comprobado por TLC), se añadió una solución de 1 mol/l de hidróxido sódico con refrigeración con un baño de hielo-agua, y a continuación se agitó durante un momento. El gel generado se retiró por filtración, y el líquido madre se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio.
- 20 El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-3) (4219,1 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 3

- 25 El compuesto (8-3) (800 mg) se disolvió en acetonitrilo (16 ml), se añadió el compuesto (8-4) (1840 mg) con agitación a temperatura ambiente, y se agitó durante 13 horas. Después del consumo del compuesto (8-3) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (8-5) (1550,7 mg).
- 30 8-5-(Z): RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz): 1,49 (18H, s), 2,06 (3H, d, J = 1,4 Hz), 3,91-4,00 (2H, m), 5,54 (1H, td, J = 7,1, 1,4 Hz), 7,12-7,41 (5H, m), 8,17-8,25 (1H, m), 11,47 (1H, s).
- 8-5-(E): RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz): 1,49 (9H, s), 1,52 (9H, s), 2,09 (3H, d, J = 1,5 Hz), 4,24 (2H, dd, J = 6,6, 5,3 Hz), 5,80 (1H, td, J = 6,6, 1,5 Hz), 7,21-7,48 (5H, m), 8,28-8,38 (1H, m), 11,51 (1H, s).

Etapa 4

El compuesto (8-5) (474,1 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (4,5 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua, a continuación se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas. Después del consumo del compuesto (8-5) (comprobado por RMN), la mezcla de reacción se vertió en una solución de 1 mol/l en hielo flotante de hidróxido sódico para neutralizarse, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-6) (326,4 mg) en forma de un producto en bruto.

10 Etapa 5

El compuesto (8-6) (326,4 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (2,4 ml), se añadieron sucesivamente hidróxido sódico (195 mg) y agua (1,2 ml), y a continuación se añadió dicarbonato de di-t-butilo (0,84 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 15 horas, y a continuación se comprobó el consumo del compuesto (8-6) por LC-MS. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (8-7) (113,6 mg).
 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,64 (3H, s), 2,06 (1H, ddd, J = 13,4, 11,4, 5,0 Hz), 2,27 (1H, dt, J = 13,4, 4,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 12,9, 11,3, 4,6 Hz), 3,70 (1H, dt, J = 12,9, 4,7 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,33-7,38 (4H, m).

Etapa 6

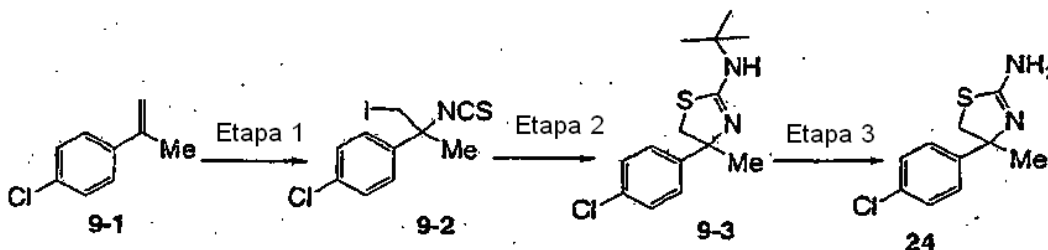
El compuesto (8-7) (110 mg) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (1 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua, la mezcla se calentó a temperatura ambiente; y se agitó durante 2 días, a continuación se comprobó el consumo del compuesto (8-7) por LC-MS, y se añadieron dietil éter y agua a temperatura ambiente. Después de la separación de la fase de dietil éter, la fase de agua se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió metanol, y a continuación se filtró el cristal generado. El metanol del líquido madre se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (256) (69 mg).
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,57 (3H, s), 1,87-1,96 (1H, m), 2,30 (1H, dt, J = 13,6, 3,8 Hz), 2,60 (1H, td, J = 12,0, 3,7 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 12,8, 8,2, 4,4 Hz), 6,93 (2H, s), 7,27-7,44 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,63 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 9]

35

Síntesis del compuesto 24

[Fórmula química 56]



Etapa 1

40

El compuesto (9-1) (0,39 g) se disolvió en cloroformo (20 ml), se añadieron yodo (1,53 g), tiocianato potásico (1,25 g), una cantidad catalítica de cloruro de tetrabutilamonio, y agua (1 ml) a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron solución al 10 % de tiosulfato sódico y agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (9-2) (0,56 g).
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,95 (3H, s), 3,62 (2H, s), 7,30-7,40 (4H, m).

Etapa 2

50

A una solución de el compuesto (9-2) (0,56 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió t-butilamina (0,24 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (9-3) (190 mg).

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (9H, s), 1,56 (3H, s), 3,27 (1H, d, J = 10,6 Hz), 3,36 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 7,28 (2H, d, J =

8,2 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz).

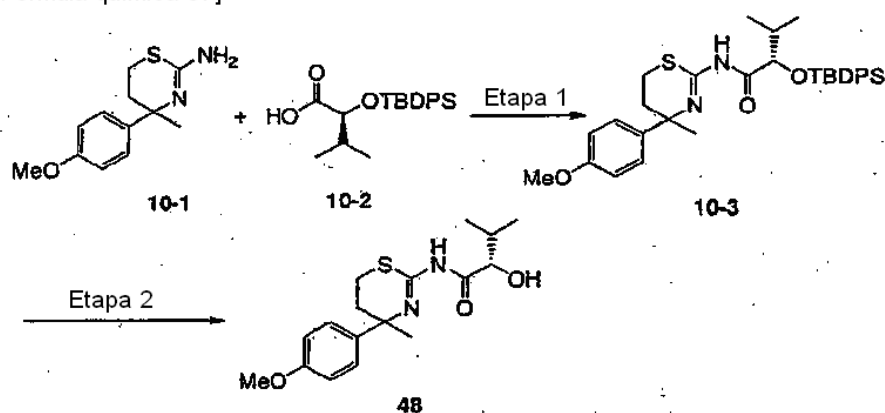
Etapa 3

- 5 Al compuesto (9-3) (190 mg), se añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), y a continuación se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de 6 mol/l de hidróxido sódico para neutralizar, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y a continuación se cristalizó en diclorometano/n-hexano para proporcionar el compuesto (24) (110 mg).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,62 (3H, s), 3,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 3,52 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,59 (2H, a), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz).

[Ejemplo de Referencia 10]

- 15 Síntesis del compuesto 48

[Fórmula química 57]



Etapa 1

- 20 Los compuestos (10-1) (79,6 mg) y (10-2) (120 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml), a continuación se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (54,6 mg) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,063 ml), y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, después del consumo del compuesto (10-1), se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada,
- 25 se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (10-3) (110,2 mg) en forma de un producto en bruto de un diastereómero.
- 30 RMN ¹H (CDCl₃): 0,78-1,00 (6H, m), 1,14 (9/2H, s), 1,16 (9/2H, s), 1,52 (3/2H, s), 1,54 (3/2H, s), 1,86-2,28 (3H, m), 2,56-2,89 (2H, m), 3,80 (3/2H, s), 3,81 (3/2H, s), 4,04-4,14 (1H, m), 6,80-6,91 (2H, m), 7,08-7,22 (2H, m), 7,30-7,51 (6H, m), 7,61-7,76 (4H, m).

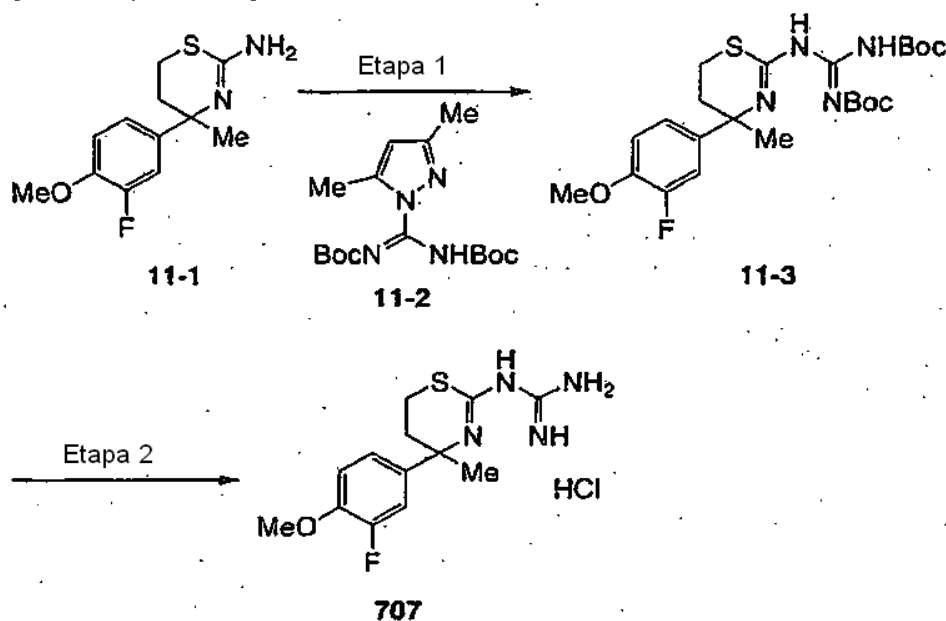
Etapa 2

- 35 El compuesto (10-3) (100 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió una solución de 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,18 ml) a 0 °C con agitación, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Después del consumo del compuesto (10-3), se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (48) (40,7 mg) en forma
- 40 de una mezcla de diastereómeros.
- RMN ¹H (CDCl₃): 0,80-0,90 (3H, m), 1,01-1,12 (3H, m), 1,70 (3H, m), 2,02-2,31 (2H, m), 2,39-2,55 (1H, m), 2,61-2,90 (2H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 3,81 (3H, m), 3,96-4,08 (1 H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,13-7,22 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 11]

Síntesis del compuesto 707

[Fórmula química 58]



5

Etapa 1

10 El compuesto (11-1) (150 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), a continuación se añadió el compuesto (11-2) (219,6 mg) a temperatura ambiente con agitación, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60 °C, y se agitó durante 25 horas. Permanecía el compuesto (11-1) (comprobado por TLC). El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (11-1) (211,4 mg).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,46 (9H, s), 1,50 (9H, s), 1,57 (3H, s), 1,90 (1H, ddd, J = 13,7, 10,0, 3,8 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 13,7, 6,5, 3,7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,88 (3H, s), 6,91 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 13,0, 2,2 Hz), 10,14 (1H, s), 13,93 (1H, s).

Etapa 2

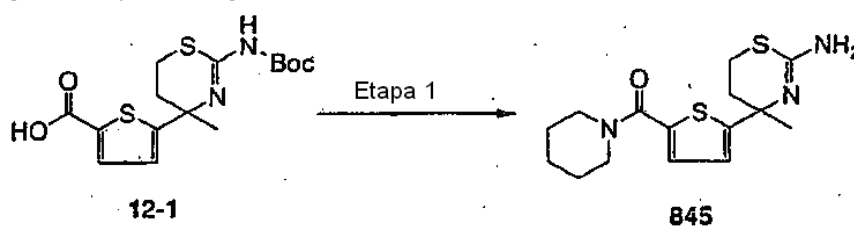
20 El compuesto (11-3) (210 mg) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua, a continuación la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 67 horas. Después del consumo del compuesto (11-3) (comprobado por LC/MS), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-dietil éter, y el cristal se recogió por filtración y se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto (707) (140,2 mg).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,56 (3H, s), 1,90-2,01 (1H, m), 2,43-2,62 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,84 (3H, s), 7,10-7,27 (3H, m), 7,76 (3H, s a), 8,26 (1H, s a), 9,42 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 12]

30 Síntesis del compuesto 845

[Fórmula química 59]



Etapa 1

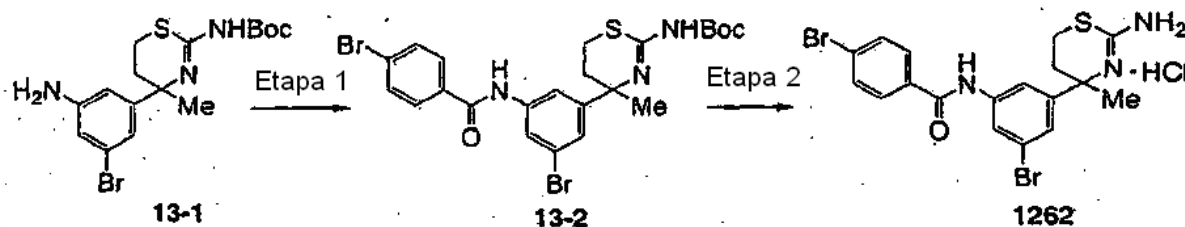
El compuesto (12-1) (50 mg) y piperidina (17,9 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml), a continuación se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (79,8 mg), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después del consumo del compuesto (12-1), el disolvente se evaporó a presión reducida con calentamiento. Al residuo obtenido, se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (845) (30,7 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,60 (3H, s), 1,51-1,82 (6H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,64-3,68 (4H, m), 6,73 (1H, d, J = 4,05 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4,05 Hz).

[Ejemplo de Referencia 13]

Síntesis del compuesto 1262

[Fórmula química 60]



20 Etapa 1

El compuesto (13-1) (50,0 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadieron trietilamina (19 µl), y cloruro de 4-bromobenzóilo (30,1 mg) con refrigeración con un baño de hielo-agua, y se agitó durante 40 minutos. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El cristal generado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto (13-2) (57,2 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,48 (9H s), 1,68 (3H, s), 2,08 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,76 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, a).

Etapa 2

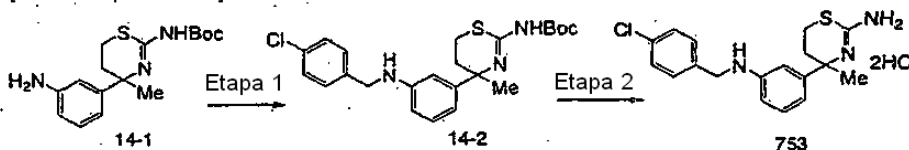
El compuesto (13-2) (62,3 mg) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano y se agitó durante 24 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/dietil éter para proporcionar el compuesto (1262) (44,7 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,67 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,50-2,61 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 10,6 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 14]

Síntesis del compuesto 753

[Fórmula química 61]



45 Etapa 1

El compuesto (14-1) (46 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), a continuación se añadieron 4-clorobenzaldehído (20 mg) y ácido acético (17 mg) a temperatura ambiente, y a continuación se agitó durante 20 minutos, y a

continuación se añadió triacetoxiborohidruro sódico (45 mg) con refrigeración con un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y a continuación se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (14-2) (52 mg).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,50 (9H, s), 1,64 (3H, s), 2,02-2,10 (1H, m), 2,40 (1H, dt, J = 14,0, 4,1 Hz), 2,62-2,74 (2H, m), 4,30 (2H, s), 6,49 (1H, ddd, J = 7,8, 2,0, 0,8 Hz), 6,52 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 7,8, 2,0, 0,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,18-7,33 (4H, m).

10 Etapa 2

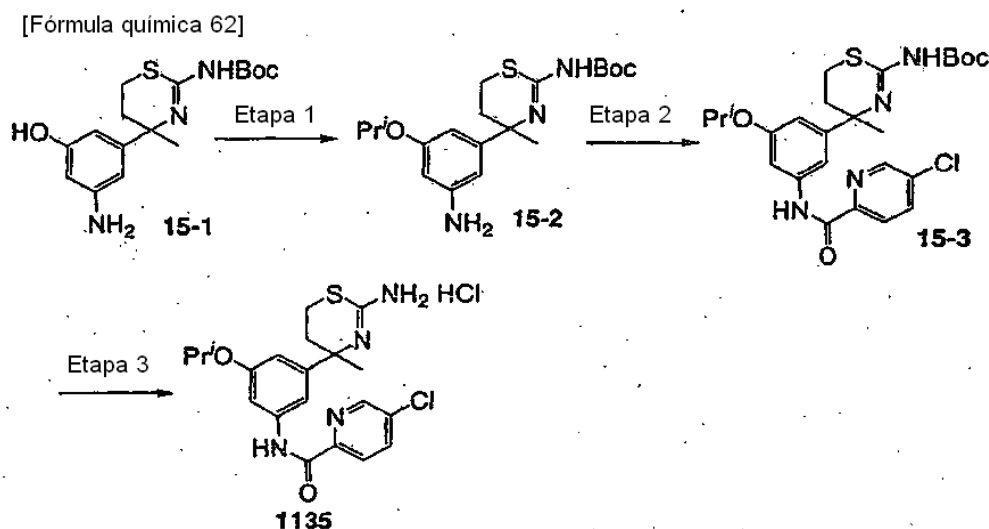
Al compuesto (14-2) (52 mg), se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml), a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/dietil éter para proporcionar el compuesto (753) (42 mg).

RMN ^1H (DMSO-d_6): = 1,58 (3H, s), 2,00 (1H, ddd, J = 14,3, 11,3, 3,3 Hz), 2,49-2,57 (2H, m), 3,07 (1H, dt, J = 12,7, 3,3 Hz), 4,27 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,53 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,37 (4H, s), 8,80 (2H, a).

[Ejemplo de Referencia 15]

20

Síntesis del compuesto 1135



25 Etapa 1

A una solución del compuesto (15-1) (101 mg), 2-propanol (56 μl), y trifetilfosfina (189 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/l) en tolueno (328 μl), y a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después del consumo del compuesto (15-1), el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (15-2) (280 mg) en forma de una mezcla de óxido de trifetilfosfina y hidrazodicarboxilato de dietilo.

Etapa 2

A la suspensión de ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (47 mg) en tolueno (1 ml), se añadieron N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de tionilo (91 μl) y se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), y a continuación se añadieron gota a gota la mezcla del compuesto (15-2) (280 mg), y piridina (194 μl) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0 $^{\circ}\text{C}$ y se agitaron durante 10 minutos. Después del consumo del compuesto (15-2), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (15-3) (68 mg) en forma de una mezcla de hidrazodicarboxilato de dietilo.

Etapa 3

45

Al compuesto (15-3) (68 mg) en forma de una mezcla de hidrazodicarboxilato de dietilo, se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente

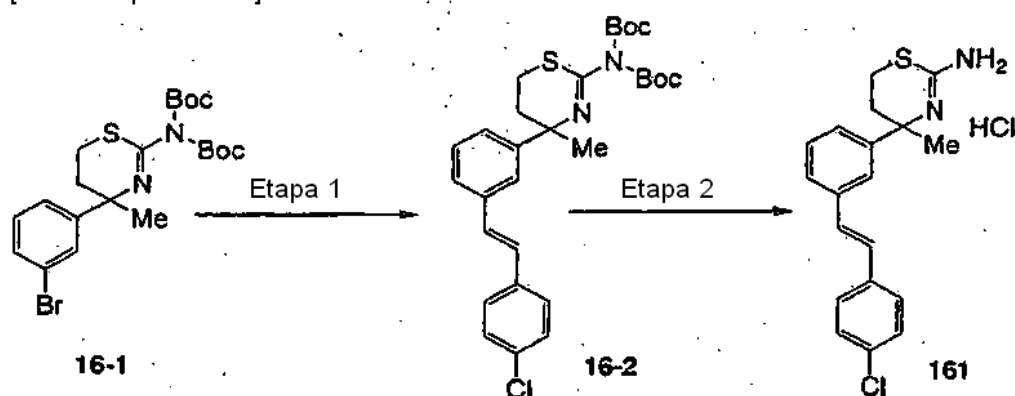
durante 16 horas. Después del consumo del compuesto (44), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en 2-propanol/dietil éter para proporcionar el compuesto (1135) (36 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,65 (3H, s), 2,04-2,11 (1H, m), 2,50-2,64 (2H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,61 (1H, sep, J = 6,4 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,48 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz), 10,33 (1H, s), 10,72 (1H, s).

[Ejemplo de Referencia 16]

10 Síntesis del compuesto 161

[Fórmula química 63]



Etapa 1

15 El compuesto (16-1) (200 mg), acetato de paladio (4,7 mg), y tri-(o-tolil)fosfina (12,5 mg), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml) en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadieron n-butilamina (0,196 ml), y p-cloroestireno (0,074 ml) a temperatura ambiente con agitación, a continuación la solución se calentó a 80 °C, y se agitó durante 3 horas. Después del consumo del compuesto (16-1) (comprobado por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (16-2) (213,1 mg).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,54 (18H, s), 1,64 (3H, s), 1,96 (1H, ddd, J = 13,7, 9,1, 4,0 Hz), 2,10 (1H, ddd, J = 13,7, 8,1, 3,4 Hz), 2,86 (1H, ddd, J = 12,3, 9,1, 3,4 Hz), 3,03 (1H, ddd, J = 12,3, 8,1, 4,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,27-7,40 (5H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, s).

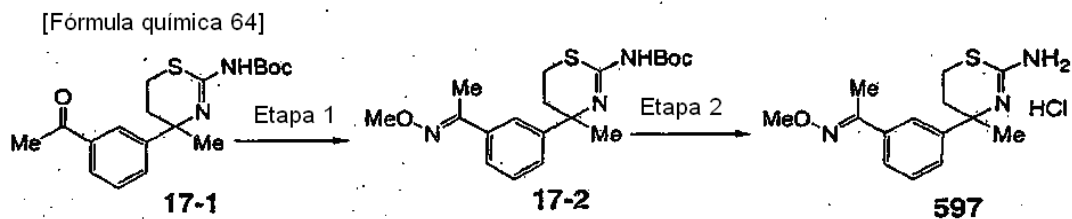
Etapa 2

30 El compuesto (16-2) (213 mg) se disolvió en una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5 ml) con refrigeración con un baño de hielo-agua, a continuación la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 63 horas. Después del consumo del compuesto (16-2) (comprobado por LC/MS), la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter. El cristal generado se recogió por filtración, y se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto (161) (108,6 mg).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1,69 (3H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (1H, t, 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,53-9,50 (2H, a), 10,67 (1H, s a).

[Ejemplo de Referencia 17]

Síntesis del compuesto 597



5

Etapa 1

La solución del compuesto (17-1) (135 mg), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (39 mg), y acetato potásico (27 mg) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (17-2) (110 mg).

10

RMN ^1H (CDCl_3): 1,51 (9H, s), 1,70 (3H, s), 2,14 (1H, ddd, J = 14,4, 11,4, 3,4 Hz), 2,22 (3H, s), 2,48 (1H, m), 2,65 (1H, dt, J = 12,6, 11,4 Hz), 2,78 (1H ddd, J = 12,6, 5,6, 3,4 Hz), 4,00 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,57 (2H, m).

15

Etapa 2

Al compuesto (17-2) (110 mg), se añadió una solución de 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4,5 ml) y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/dietil éter para proporcionar el compuesto (597) (65 mg).

20

RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,67 (3H, s), 2,08-2,15 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,56-2,64 (2H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz).

25

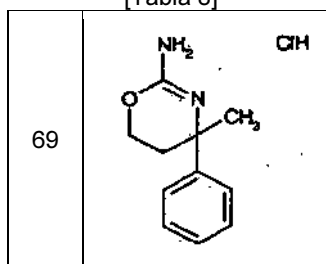
Los demás compuestos se sintetizaron de la misma forma. Las fórmulas estructurales y las constantes físicas se muestran a continuación.

[Tabla 1]

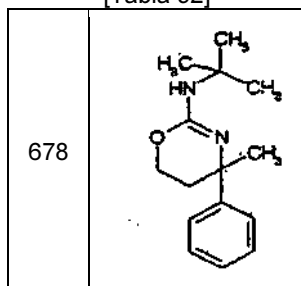
Compuesto n.º	Estructura química
---------------	--------------------

30

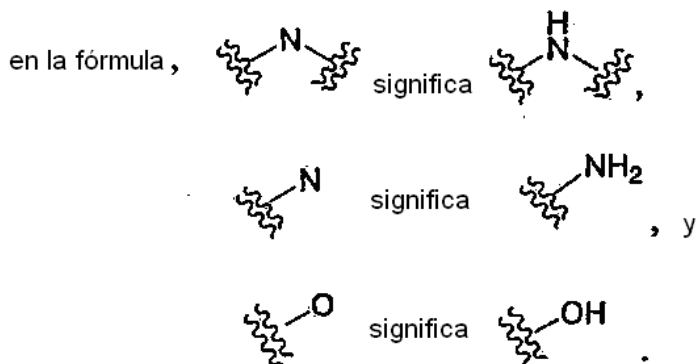
[Tabla 8]



[Tabla 92]



[Fórmula química 65]



[Tabla 136]

Compuesto n.º	Punto de fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	MS (m/z)	UV (λ _{max} : nm)
69	194-195			

5

[Tabla 153]

Compuesto n.º	Punto de fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	MS (m/z)	UV (λ _{max} : nm)
878	aceite			211

Ensayo: medida de la inhibición de la actividad de β-secretasa

10 Se incubaron cinco µl de punto cero de los compuestos de ensayo (disueltos en N,N'-dimetilsulfóxido) con 48,5 µl de solución de sustrato de péptido de fluorescencia inactivada (Biotina-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X = ácido ε-amino-n-caprónico, Eu = criptato de europio) y 1 µl de proteína humana recombinante BRACE-1 (R&D systems) durante 3 h a 30 °C en una placa de semiárea de 96 pocillos (placa de color negro, Costar). El péptido sustrato se sintetizó por reacción con Biotina-XSEVN-LDAEFRHDSGC (Peptide Institute) y Criptato TBPCOOH mono SMP (CIS bio internacional). La concentración final del péptido sustrato y la proteína recombinante humana BACE-1 fue 18 nM y 7,4 nM, respectivamente. La reacción enzimática se llevó a cabo en tampón de acetato sódico (acetato sódico 50 mM (pH 5,0), Triton X-100 al 0,008 %). Después de la reacción, se añadieron a cada pocillo 50 µl de 8,0 mg/ml de Estreptoavidina-XL665 (CIS bio internacional) disuelta en tampón fosfato (K₂HPO₄-KH₂PO₄ 150 mM (pH 7,0), Triton X-100 al 0,008 %, KF 0,8 M) y se incubaron durante 1 h a 30 °C. A continuación, se midió la intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación 320 nm, longitud de onda de emisión 620 nm y 665 nm) en cada pocillo usando el contador de múltiples marcas Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). Se calculó la actividad enzimática mediante cada proporción de intensidad de fluorescencia ([proporción de fluorescencia a 665 nm con respecto a 620 nm] x 10.000).

25 Ejemplo de Formulación 1

Se prepara un gránulo que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

30 El compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60. Se hace pasar el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan con una mezcladora de tipo V. Al polvo mezclado se añade una solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad), los materiales se amasan, se granulan (granulación por extrusión, el diámetro de poro de 0,5 a 1 mm), y se secan. El gránulo seco resultante se hace pasar a través de un tamiz usando un tamiz de vibración (malla 12/60) para obtener un gránulo.

35 Ejemplo de Formulación 2

Se prepara un gránulo para cargar en una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

5 El compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se hacen pasar a través de un matriz de malla 60. El almidón de maíz se hace pasar a través de un tamiz de malla 120. Estos se mezclan, al polvo mezclado se añade una solución de HPC-L, los materiales se amasan, se granulan, y se secan. El gránulo seco resultante se ajusta en tamaño, 150 mg del cual se llena en una cápsula de gelatina dura n.º 4.

Ejemplo de Formulación 3

Se prepara un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

10	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
		Lactosa	90 mg
		Celulosa microcristalina	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		Estearato de magnesio	5 mg
			150 mg

15 El compuesto representado por la fórmula (I), la lactosa, la celulosa microcristalina, y la CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan. El polvo mezclado se mezcla con estearato de magnesio para obtener un polvo mezclado para la formación de comprimidos. El presente polvo mezclado se comprime para obtener 150 mg de un comprimido.

Ejemplo de Formulación 4

Los siguientes ingredientes se calientan, se mezclan, y se esterilizan para obtener un inyectable.

20	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	3 mg
		Tensioactivo no iónico	15 mg
		Agua purificada para inyección	1 ml

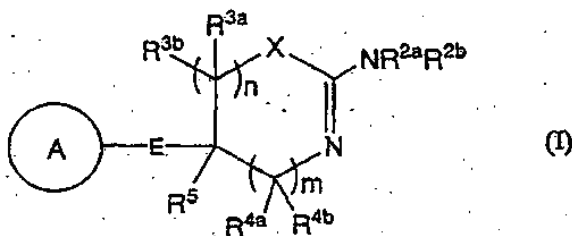
Aplicabilidad industrial

25 La presente invención es útil como agente para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de amiloide β.

Además, la presente solicitud desvela las siguientes realizaciones:

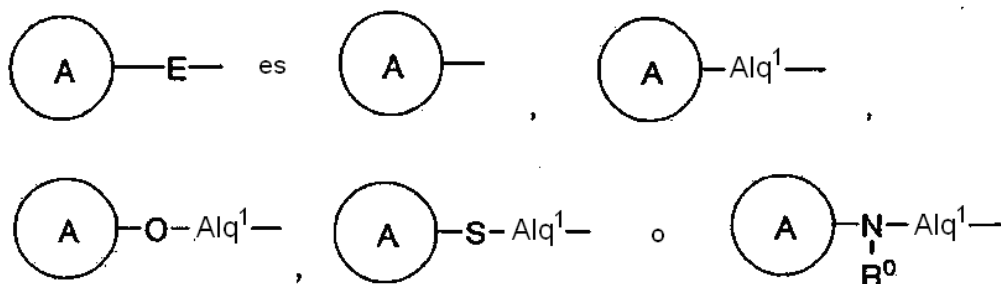
30 [1] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 1]



35 en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

[Fórmula química 2]



Alq¹ es alquileo inferior o alquenileo inferior;

R⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, o acilo;

X es S, O, o NR¹;

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;

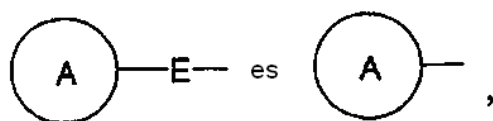
n + m es un número entero de 1 a 3;

cada R^{3a}, cada R^{3b}, cada R^{4a}, y cada R^{4b} pueden ser independientemente diferentes;

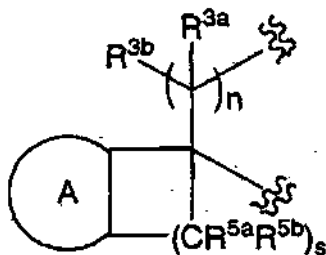
R⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 3]

Cuando



R⁵ y el anillo A se pueden tomar conjuntamente para formar



en la que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

s es un número entero de 1 a 4;

cada R^{6a} y cada R^{5b} pueden ser diferentes;

con la condición de que se excluye el compuesto en el que n + m es 2; R⁵ es un átomo de hidrógeno; y el anillo A

es fenilo sin sustituir,
su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

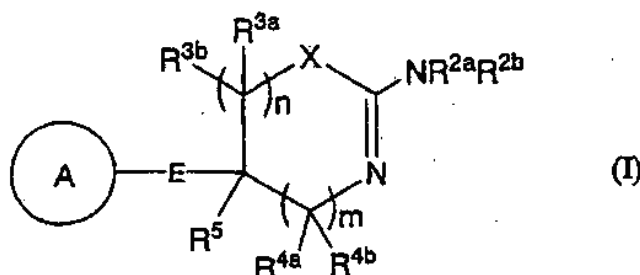
[2] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que X es S.

[3] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que n es 2 y m es 0.

[4] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que E es un enlace.

[5] Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 4]



en la que cada uno de los símbolos es igual que los descritos en 1, con la condición de que se excluyen los compuestos;

i) en los que n + m es 2, R⁵ es un átomo de hidrógeno, y el anillo A es fenilo sin sustituir;

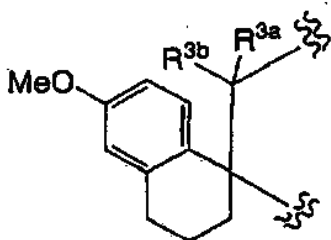
ii) en los que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

iii) en los que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ es etilo, y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo;

iv) en los que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R⁵ y el anillo A son fenilo;

v) en el que n es 2, m es 0, R^{2a} y R^{2b} son un átomo de hidrógeno, R⁵ y el anillo A se toman juntos para formar

[Fórmula química 5]



en la que Me es metilo y cada uno de los símbolos es igual que como se ha descrito anteriormente; y

vi) en los que n + m es 2,

R⁵ es un átomo de hidrógeno,

el anillo A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilcarbonilamino inferior, mercapto, alquiltio inferior, y carbamoilo,

fenilo sin sustituir,

o naftilo sin sustituir;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[6] El compuesto de acuerdo con 5, en el que X es S, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

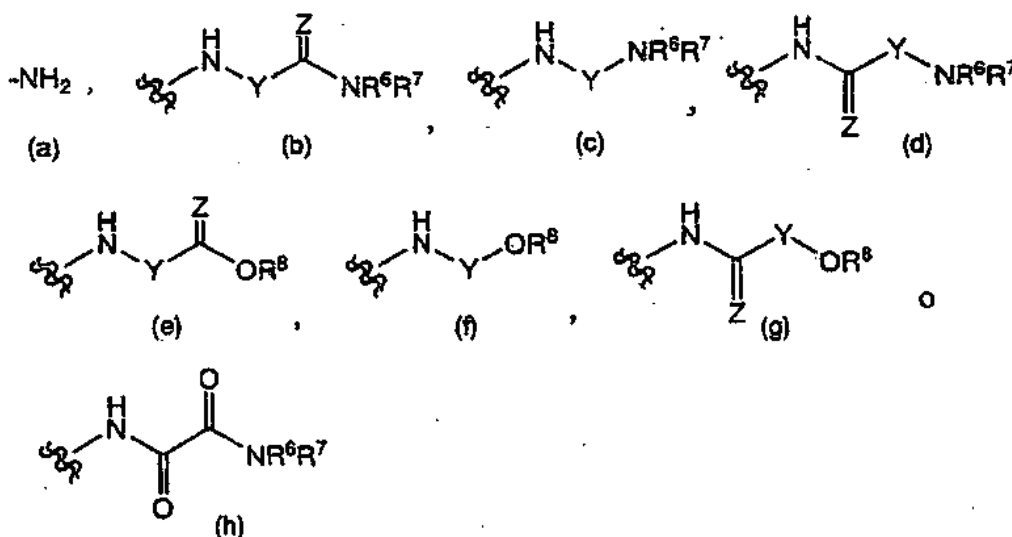
[7] El compuesto de acuerdo con 5 o 6, en el que n es 2 y m es 0, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5 [8] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 7, en el que R⁵ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10 [9] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 8, en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonylo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

15 [10] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 8, en el que NR^{2a}R^{2b} está representado por la fórmula:

[Fórmula química 6]



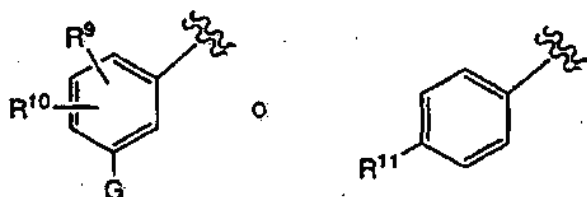
20 R⁶, R⁷, y R⁸ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, o acilo;
Y es alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniлено inferior opcionalmente sustituido, o alquinileno inferior opcionalmente sustituido;
Z es O o S;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

25 [11] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 10; en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

30 [12] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 10, en el que el anillo A está representado por la fórmula:

[Fórmula química 7]



en la que R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son un átomo de hidrógeno o G;

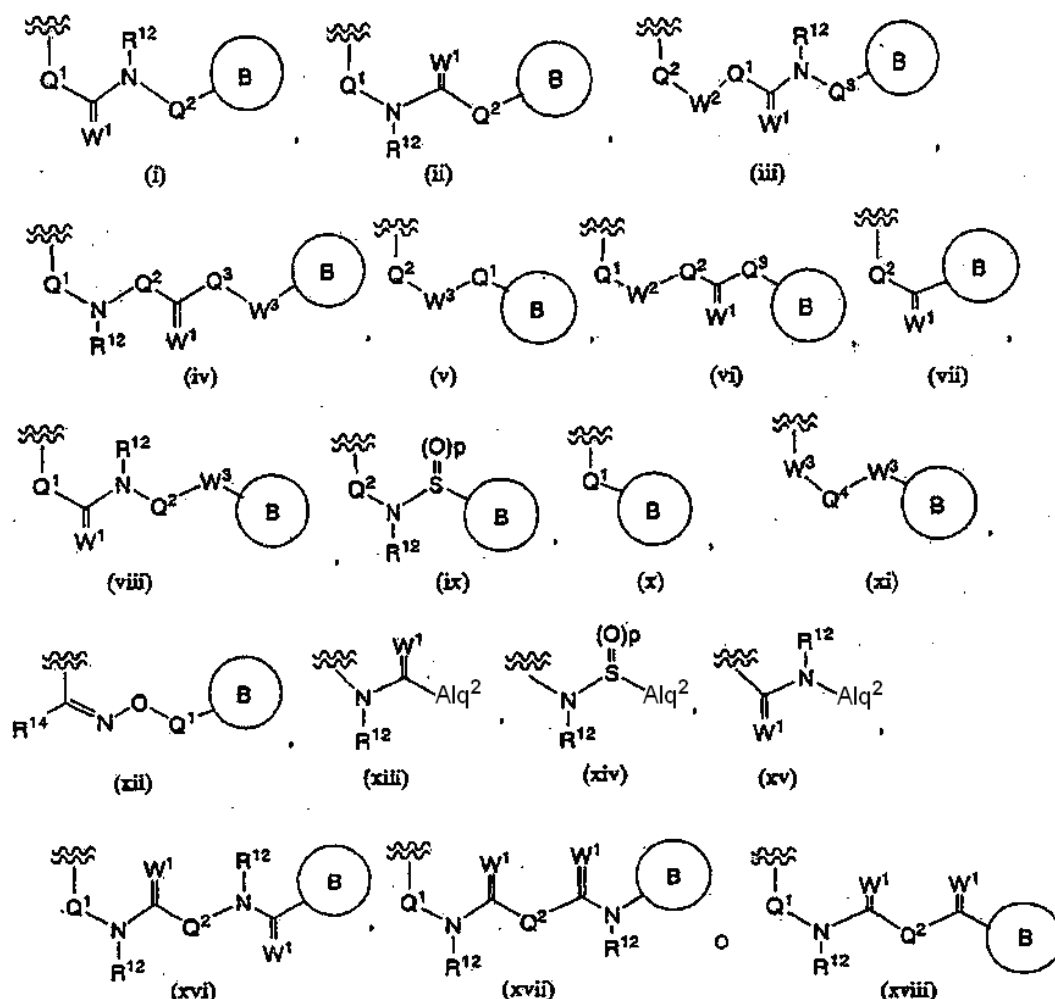
G es halógeno, hidroxi, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoiloxi opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, ariltio inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquil inferior sulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heterocíclicoxi opcionalmente sustituido;

cada G puede ser independientemente diferente;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[13] El compuesto de acuerdo con 12, en el que G está representado por la fórmula:

[Fórmula química 8]



Q¹, Q², y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquileo inferior opcionalmente sustituido, o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

Q⁴ es alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior, carbocíclico alquilo inferior, o acilo;

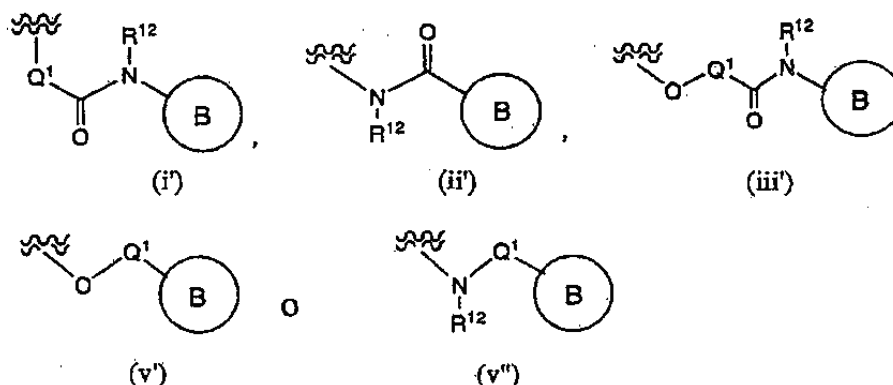
R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;
 el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
 Alq² es alquilo inferior opcionalmente sustituido;
 p es 1 o 2;

si existen múltiples W¹, múltiples W³ y múltiples R¹², cada uno es independientemente diferente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[14] El compuesto de acuerdo con 13, en el que el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[15] El compuesto de acuerdo con 13, en el que G está representado por la fórmula:

[Fórmula química 9]



su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[16] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 15, en el que R⁵ es alquilo C1 a C3, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[17] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 15, en el que R⁵ es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[18] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 17, en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

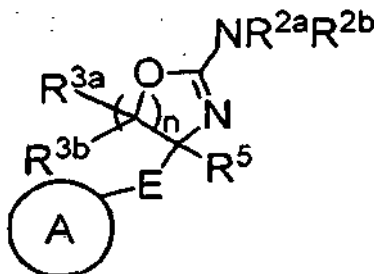
[19] El compuesto de acuerdo con una cualquiera de 5 a 17, en el que todos los R^{3a} y todos los R^{3b} son átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[20] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se define en una cualquiera de 5 a 19, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo como un ingrediente activo.

[21] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene el compuesto como se define en una cualquiera de 5 a 19, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene un compuesto representado por la fórmula general:



5

en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados entre el Grupo <X> o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados entre el Grupo <X>, E es un enlace;

10 Alq¹ es alquileo C1-C10 o alquenileno C2-C10;

R⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15 o acilo;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno independientemente

un átomo de hidrógeno,

hidroxi,

15 alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

alquenilo C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

20 amino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxycarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,

amidino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15,

acilo, hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxycarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,

25 acilo en donde acilo es acilo alifático C1-C10, carbocíclico carbonilo o heterocíclico carbonilo, y en donde acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , y la parte del anillo del "carbocíclico carbonilo" y del "heterocíclico carbonilo" está opcionalmente sustituida con uno o

más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, el sustituyente α y alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de

30 alquilo C1-C15, acilo, hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxycarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,

carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo

C1-C15, acilo, hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxycarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,

35 alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,

un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , o

un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de

40 alquilo C1-C15 y el sustituyente α ;

R³ y R^{3b} son cada uno independientemente

un átomo de hidrógeno,

halógeno,

hidroxi,

45 alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

alquenilo C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

acilo en donde acilo es acilo alifático C1-C10, carbocíclico carbonilo o heterocíclico carbonilo, y en donde acilo

50 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del grupo de sustituyente α , y la parte del anillo del "carbocíclico carbonilo" y del "heterocíclico carbonilo" está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, el sustituyente α y alquilo

C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , carboxi,

alcoxycarbonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de

55 sustituyente α ,

amino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcocarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcocarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ;

n es un número entero de 1 a 3;

cada R^{3a} y cada R^{3b} pueden ser independientemente diferentes;

R^5 es alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

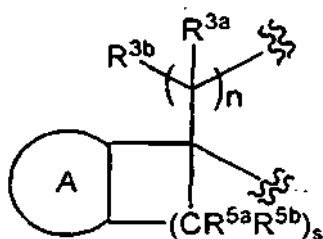
alqueno C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

alquino C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,

un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ;

R^5 y el anillo A se pueden tomar conjuntamente para formar



en la que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C15;

s es un número entero de 1 a 4;

cada R^{5a} y cada R^{5b} pueden ser diferentes;

"alqueno C2-C15" es un alqueno lineal o ramificado con un número de carbonos de 2 a 15 que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria;

"alquino C2-C10" es un alquino lineal o ramificado con un número de carbonos de 2 a 10 que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria; y

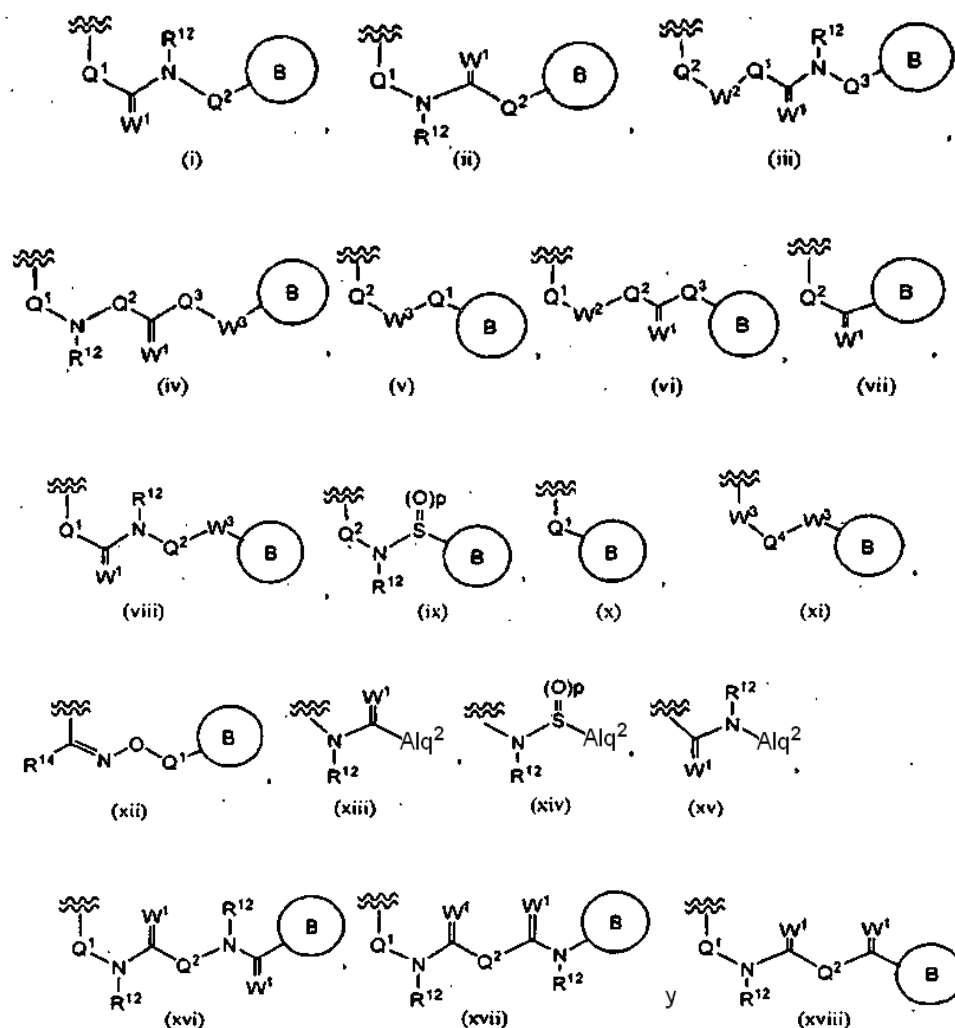
"cicloalqueno" es un grupo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en un anillo de cicloalquilo;

"sustituyente α " es el grupo de halógeno, hidroxilo, alcoxi C1-C15, hidroxilo alcoxi C1-C15, alcoxi C1-C15 alcoxi C1-C15, acilo, aciloxi, carboxi, alcocarbonilo C1-C15, amino, acilamino, alquilamino C1-C15, alquiltio C1-C15, carbamoilo, alquilcarbamoilo C1-C15, hidroxilo alquilcarbamoilo C1-C15, sulfamoilo, alquilsulfamoilo C1-C15, alquilsulfino C1-C15, ciano, nitro, arilo y grupo heterocíclico;

el Grupo <X> es

- (A) el sustituyente α ;
- (B) alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (C) amino alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (D) hidroximino alquilo C1-C15;
- (E) alcoximino C1-C15 alquilo C1-C15;
- (F) alqueno C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (G) alquino C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (H) alcoxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (I) alquiltio C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- (J) alquilamino C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente

- α ;
 (K) alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 5 (L) aril alcoxicarbonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (M) acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 (N) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 10 (O) alquilsulfinilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 (P) sulfamoilo;
 (Q) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 15 (R) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (S) ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (T) heterocíclico oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 20 (U) arilitio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (V) heterocíclico tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 25 (W) arilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (X) heterocíclico amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (Y) aril alquilamino C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 30 (Z) heterocíclico alquilamino C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AA) alquil C1-C15 sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 35 (AB) aril sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AC) heterocíclico sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AD) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 40 (AE) heterocíclico sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AF) aril carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 45 (AG) heterocíclico carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AH) aril alquilcarbamoilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AI) heterocíclico alquilcarbamoilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 50 (AJ) ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 (AK) heterocíclico oxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
 55 (AL) alquilenodioxi C1-C10 opcionalmente sustituido con halógeno;
 (AM) oxo;
 (AN) azido; y
 (AO)



- 5 en las que Q¹, Q² y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;
- 10 Q⁴ es alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;
- 15 W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;
W³ es O, S o NR¹²;
R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15, alcocarbonilo C1-C15 alquilo C1-C15, grupo carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo;
- 20 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C15;
- 25 el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, estando sustituidos opcionalmente el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en
- (a) un sustituyente α;
- (b) alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;
- (c) amino alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α;
- (d) hidroxiimino alquilo C1-C15;
- (e) alcoxiimino C1-C15 alquilo C1-C15;
- (f) alquenilo C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α;
- (g) alquinilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α;

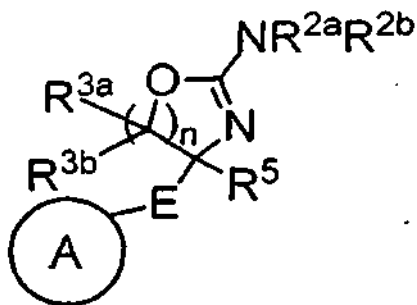
- (h) alcoxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- (i) alquiltio C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- 5 (j) alquilamino C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- (k) alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- (l) aril alcocixarbonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α y alquilo C1-C15;
- 10 (m) acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- (n) alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α ;
- (o) sulfamoilo;
- (p) alquil C1-C15 sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
- 15 (q) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (r) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 20 (s) grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (t) ariloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (u) heterocíclico oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 25 (v) arilitio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (w) heterocíclico tio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 30 (x) arilamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (y) heterocíclico amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (z) aril alquilamino C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 35 (aa) heterocíclico alquilamino C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (ab) arilsulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 40 (ac) heterocíclico sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (ad) arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (ae) heterocíclico sulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 45 (af) arilcarbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (ag) heterocíclico carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 50 (ah) aril alquilcarbamoilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (ai) heterocíclico alquilcarbamoilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (aj) ariloxi carbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- 55 (ak) heterocíclico oxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azido y alquilo C1-C15;
- (al) alquilenodioxi C1-C10 opcionalmente sustituido con halógeno; y
- (am) oxo;
- 60 Alq^2 es alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ; y
- p es un número entero de 1 o 2;

65 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedad por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo leve

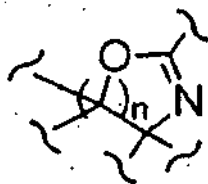
(MCI), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta de tipo Alzheimer y vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide.

2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que n es 2.

3. Un compuesto representado por la fórmula general:



en la que



es un anillo de dihidrooxazina o un anillo de tetrahidrooxazepina, y cada uno de los símbolos es igual a los descritos en la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que n es 2, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que

R^{2a} es un átomo de hidrógeno;

R^{2b} es un átomo de hidrógeno,

alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

acilo en donde acilo es acilo alifático C1-C10, carbocíclico carbonilo o heterocíclico carbonilo, y en donde acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , y la

parte del anillo del "carbocíclico carbonilo" y del "heterocíclico carbonilo" está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, el sustituyente α y alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

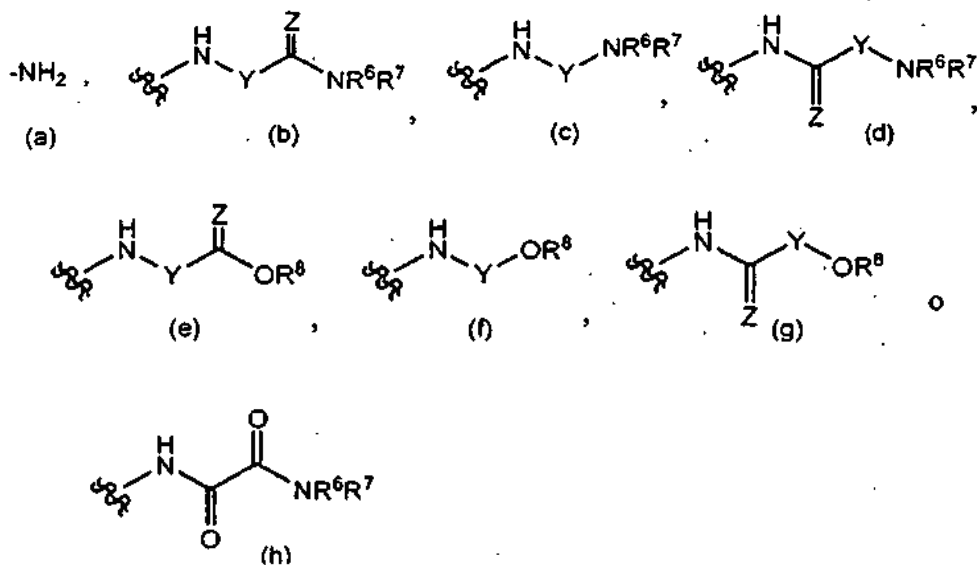
alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , o

amidino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico

y un grupo heterocíclico,

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que NR^{2a}R^{2b} está representado por la fórmula:



R^6 , R^7 , y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, o acilo;

Y es

alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

alquilenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , o

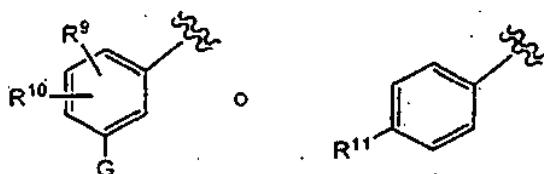
alquinileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

Z es O o S;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados entre el Grupo <X>, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el anillo A está representado por la fórmula:



en la que R^9 , R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o G;

G es Grupo <A>, Grupo , Grupo <C>, Grupo <D>, Grupo <E>, Grupo <F>, Grupo <G> o Grupo <H>, en donde Grupo <A>, Grupo , Grupo <C>, Grupo <D>, Grupo <E>, Grupo <F>, Grupo <G> y Grupo <H> son los siguientes:

Grupo <A>

halógeno,

hidroxi,

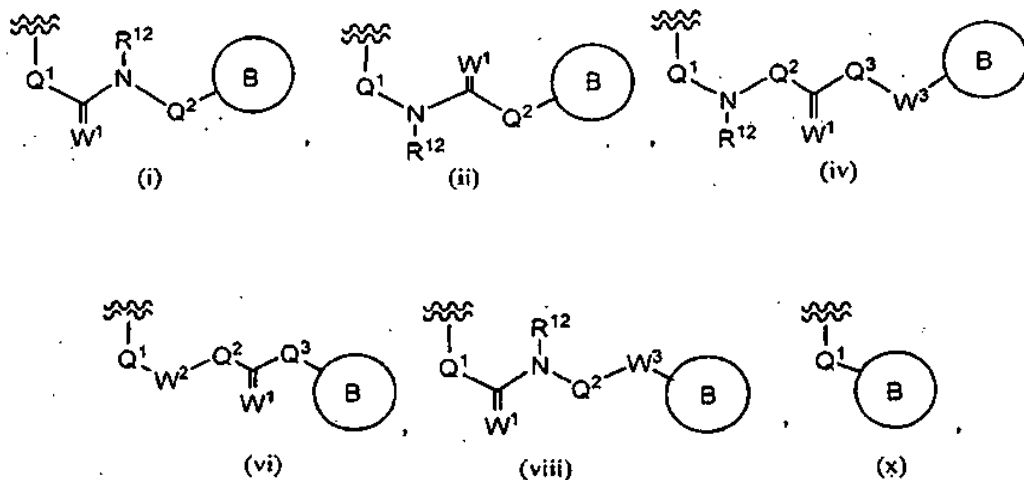
ciano,

nitro,

mercapto,

alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , hidroxi amino y alcoxiimino C1-C15,

- alcoxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- alqueno C2-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- 5 alquino C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- acilo en donde acilo es acilo alifático C1-C10, carbocíclico carbonilo o heterocíclico carbonilo, y en donde acilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , y la parte del anillo del "carbocíclico carbonilo" y del "heterocíclico carbonilo" está opcionalmente sustituida
- 10 con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, el sustituyente α y alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- aciloxi en el que aciloxi es aciloxi alifático C1-C10, carbocíclico carboniloxi o heterocíclico carboniloxi, y en donde aciloxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , y la parte del anillo del "carbocíclico carboniloxi" y del "heterocíclico carboniloxi" está
- 15 opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, el sustituyente α y alquilo C1-C15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- carboxi,
- alcoxicarbonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
- 20 de sustituyente α ,
- alcoxicarboniloxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- ariloxicarboniloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,
- 25 amino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15,
- acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,
- carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,
- carbamoiloxi opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo
- 30 C1-C15, acilo, hidroxilo, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico,
- alquilitio C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- arilitio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,
- 35 alquilsulfonilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- arilsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , azida y alquilo inferior,
- alquil C1-C15 sulfinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de
- 40 sustituyente α ,
- arilsulfinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,
- alquilsulfoniloxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- 45 arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- sulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,
- un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de
- 50 alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,
- carbocíclico oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ,
- un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , o
- 55 heterocíclico oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α ;
- Grupo
- uno de los siguientes (i), (ii), (iv), (vi), (viii) y (x):



5 en los que cada Q^1 es alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

10 Q^2 y Q^3 son cada uno independientemente un enlace, alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

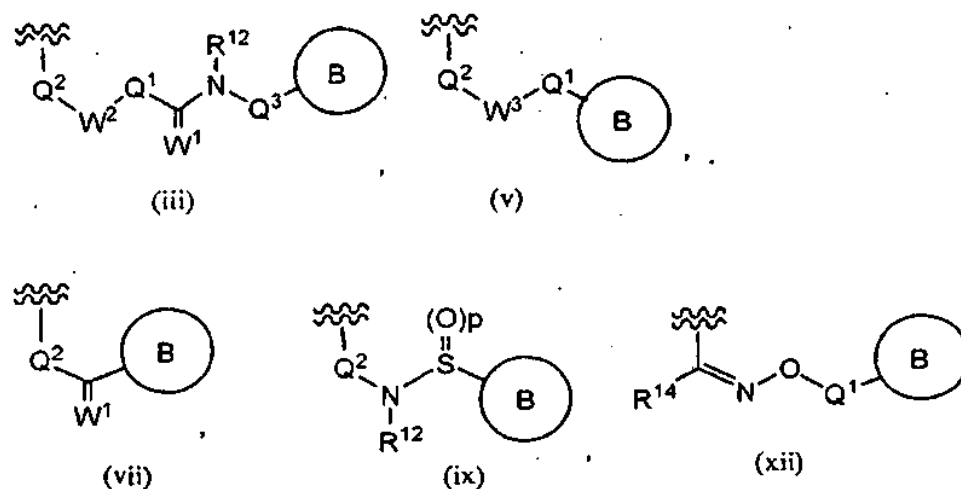
15 W^1 y W^2 son cada uno independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15, alcóxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo; y el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;

Grupo <C>

uno de los siguientes (iii), (v), (vii), (ix) y (xii)



20 en los que cada Q^2 es alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

25 Q^1 y Q^3 son cada uno independientemente un enlace, alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

30 W^1 y W^2 son cada uno independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15, alcóxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo;

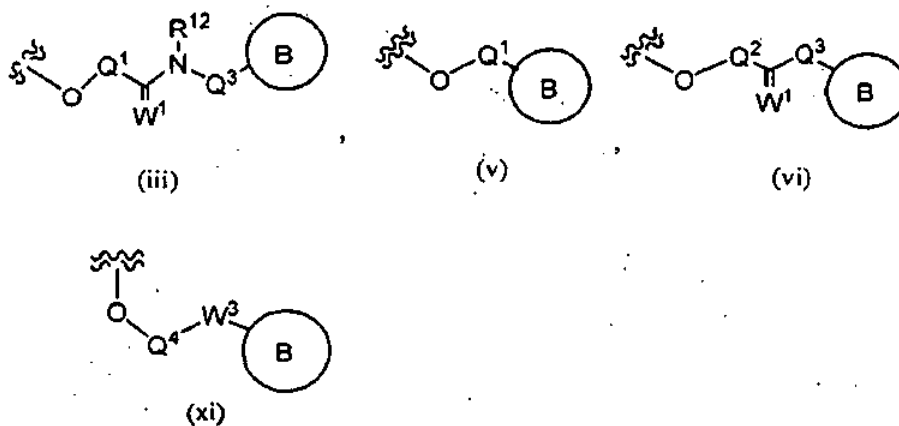
p es un número entero de 1 o 2; y el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,

estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1; y

R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C15;

Grupo <D>

5 uno de los siguientes (iii), (v), (vi) y (xi)



10 en los que cada Q¹, Q² y Q⁴ son cada uno independientemente alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;

Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α, o alquilenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;

W¹ es O o S;

15 W³ es O, S o NR¹²;

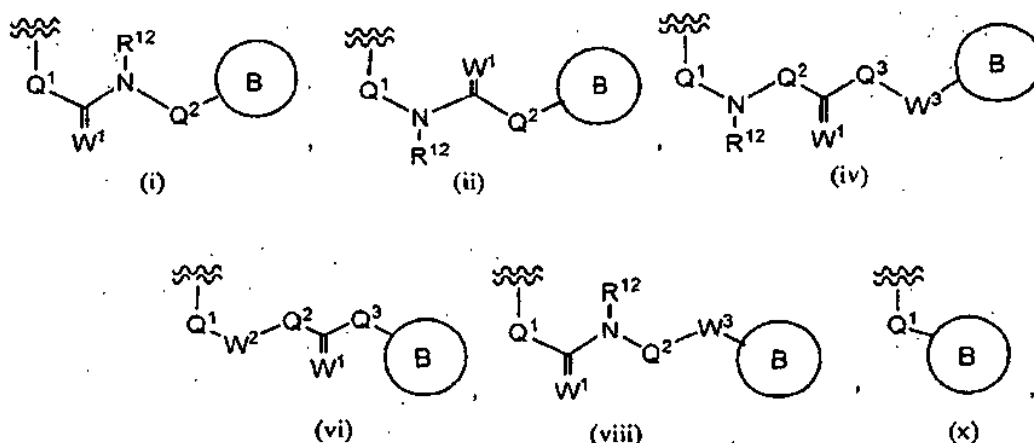
R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxil alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15, alcocarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15, o acilo; y

el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,

20 estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;

Grupo <E>

20 uno de los siguientes (i), (ii), (iv), (vi), (viii) y (x):



25 en los que cada Q¹ es alquilenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;

Q² y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquileo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquilenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;

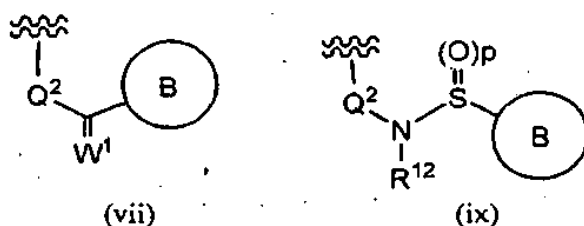
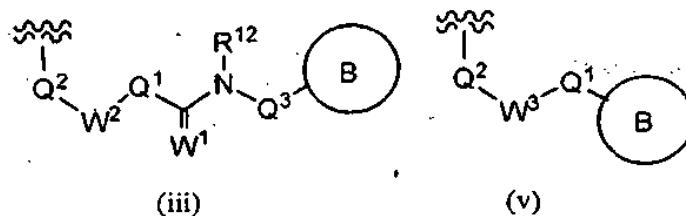
30 W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxil alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15,

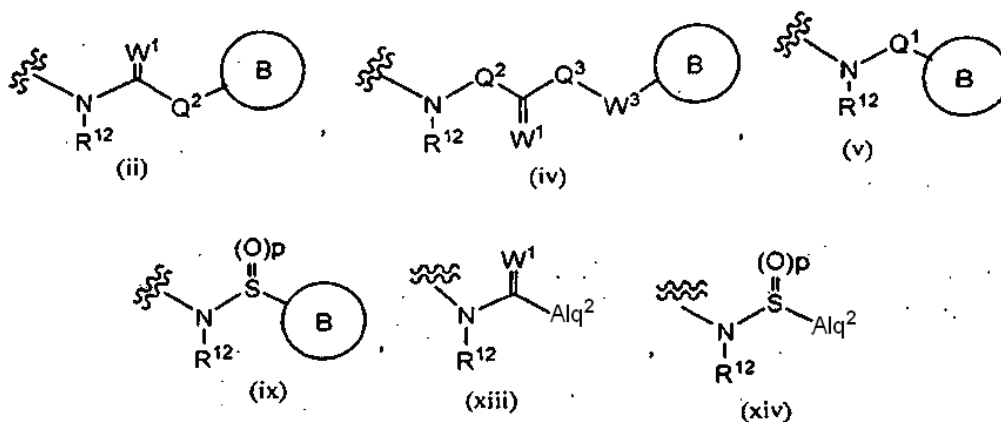
alcoxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15, o acilo;
 el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,
 estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno
 seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;
 Grupo <F>
 uno de los siguientes (iii), (v), (vii) y (ix):

5



10 en los que Q² es alquilenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 entre el grupo de sustituyente α;
 Q¹ y Q⁹ son cada uno independientemente un enlace, alquilenilo C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o
 más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquilenilo C2-C10 opcionalmente
 15 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;
 W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;
 W³ es O, S o NR¹²;
 R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15,
 alcoxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo;
 p es un número entero de 1 o 2; y
 20 el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,
 estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno
 seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;
 Grupo <G>
 uno de los siguientes (ii), (iv), (v), (ix), (xiii), (xiv):

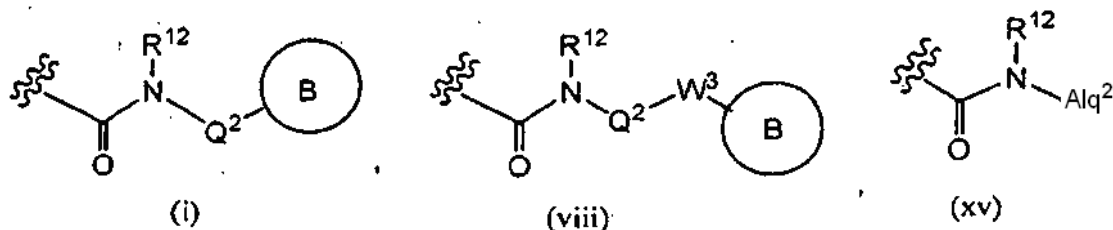
25



30

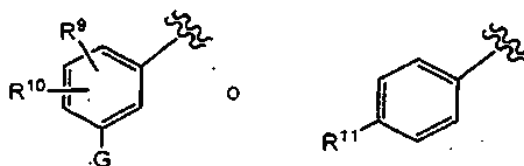
en los que cada Q¹, Q² y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alquilenilo C1-C10 opcionalmente
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquilenilo C2-C10
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α;
 W¹ es O o S;
 W³ es O, S o NR¹²;
 R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15,

alcoxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo;
 Alq² es alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 p es un número entero de 1 o 2; y
 el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,
 estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno
 seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;
 Grupo <H>
 uno de los siguientes (i), (viii) y (xv):

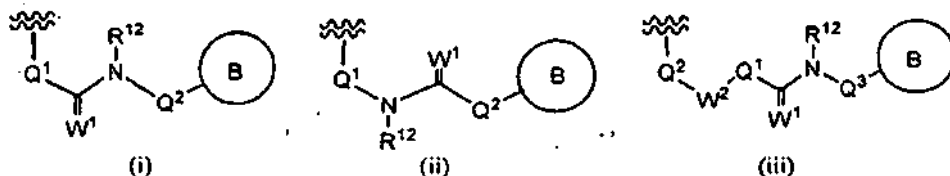


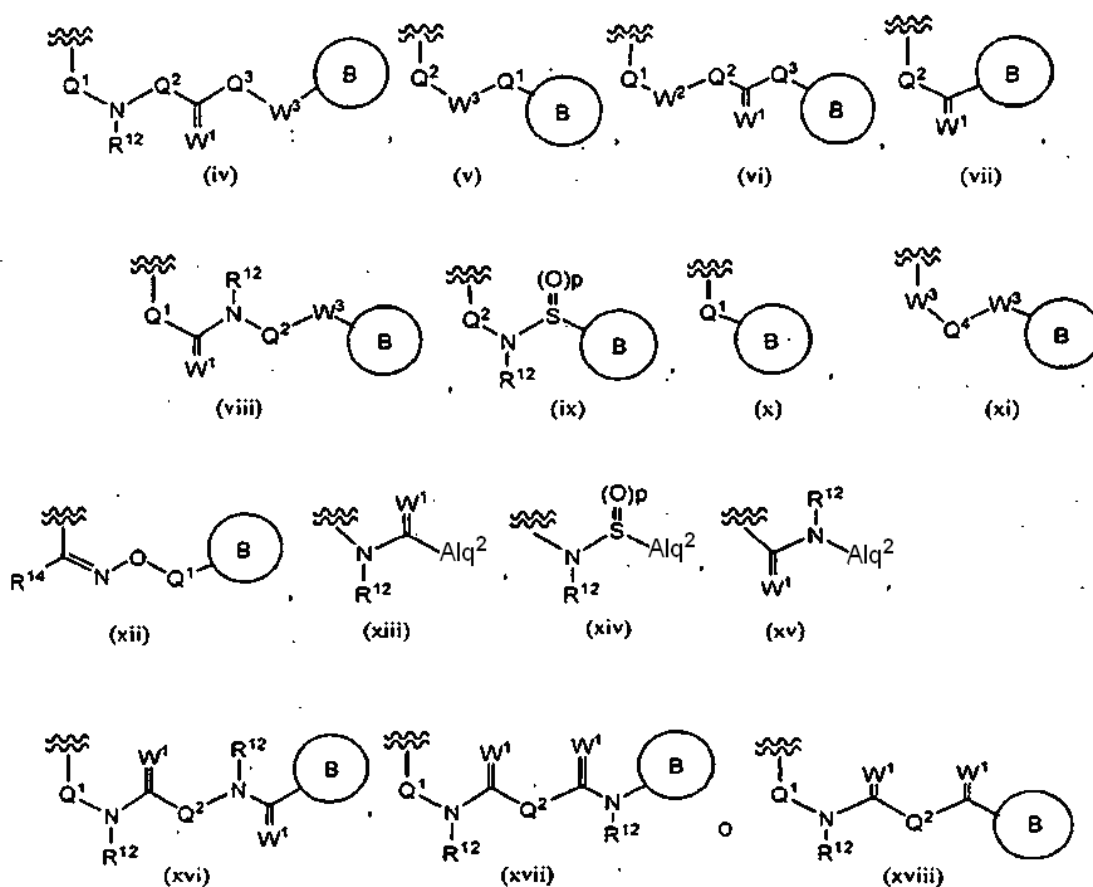
en los que Q² es un enlace, alqueno C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre el grupo de sustituyente α o alquenilo C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;
 W³ es O, S o NR¹²;
 R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15,
 alcoxicarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo; Alq² es alquilo C1-C15
 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ; y
 el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico,
 estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno
 seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación 1;
 cada G puede ser independientemente diferente;
 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el anillo A está representado por la fórmula:



en la que R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son un átomo de hidrógeno o el Grupo <A>; y
 G está representado por la fórmula:





Q¹, Q², y Q³ son cada uno independientemente un enlace, alqueno C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

Q⁴ es alqueno C1-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , o alquenileno C2-C10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

W¹ y W² son cada uno independientemente O o S;

W³ es O, S o NR¹²;

R¹² es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C15, hidroxi alquilo C1-C15, alcoxi C1-C15 alquilo C1-C15, alcocarbonil C1-C15 alquilo C1-C15, carbocíclico alquilo C1-C15 o acilo; R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C15;

el anillo B es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, estando opcionalmente sustituidos el grupo carbocíclico y el grupo heterocíclico con al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en (a) a (am) de la reivindicación;

Alq² es alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ;

p es 1 o 2;

si existen múltiples W¹, múltiples W³ y múltiples R¹², cada uno puede ser independientemente diferente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el anillo B es arilo o heteroarilo,

el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno,

hidroxi,

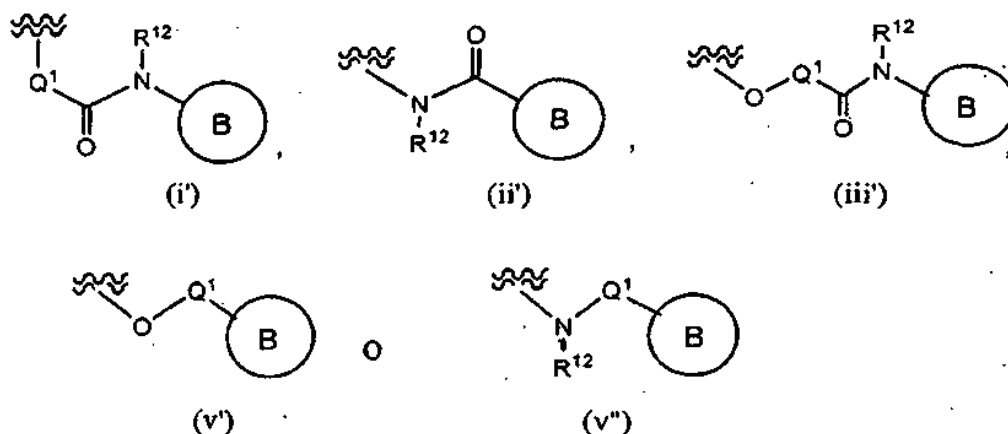
alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

alcoxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α ,

acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , amino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo,

hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15, acilo, hidroxi, alcoxi C1-C15, alcoxicarbonilo C1-C15, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , carbocíclico oxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que G está representado por la fórmula:



su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en el que R^5 es alquilo C1 a C3, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, en el que R^5 es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , alcoxi C1-C15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyente α , o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-C15 y el sustituyente α , su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 13, en el que la totalidad de R^{3a} y la totalidad de R^{3b} son átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

16. Una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo el compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 15, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.