

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 940**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.06.2008 PCT/JP2008/061182**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2008 WO08153207**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.06.2008 E 08777358 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2168966**

54 Título: **Derivado de bicicloanilina**

30 Prioridad:

15.06.2007 JP 2007159217
23.08.2007 US 965918 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

73 Titular/es:

MSD K.K. (100.0%)
Kitanomaru Square 1-13-12 Kudankita Chiyoda-
ku Tokyo
102-8667, JP

72 Inventor/es:

BAMBA, MAKOTO;
FURUYAMA, HIDETOMO;
NIIYAMA, KENJI;
SAKAMOTO, TOSHIHIRO;
SUNAMI, SATOSHI;
TAKAHASHI, KEIJI;
YAMAMOTO, FUYUKI y
YOSHIZUMI, TAKASHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 608 940 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

Derivado de bicicloanilina

5 Campo técnico

La presente invención es útil en el campo de la medicina. De forma más precisa, los derivados de bicicloanilina de la invención son útiles en el campo de diversas terapias para el cáncer, tal como inhibidor de quinasa, especialmente como un inhibidor de la quinasa Wee1.

10

Antecedentes de la técnica

Las células tienen un mecanismo de punto de control de modo que, cuando el ADN que hay en ellas está dañado, entonces las células paran temporalmente el ciclo celular y reparan el ADN dañado (Cell Proliferation, Vol. 33, pp. 261-274). En aproximadamente la mitad de los cánceres humanos, un gen supresor del cáncer, p53 está mutado o presenta una delección en las células y de ese modo las células presentan una pérdida de la función del punto de control de G1 de las mismas. Sin embargo, tales células cancerosas todavía mantienen la función del punto de control de G2 que permanece en las mismas, el cual se considera un factor para reducir la sensibilidad de las células a agentes anticáncer activos para ADN y a radiaciones.

15

20

Una quinasa Wee1 es una tirosina quinasa que participa en el punto de control de G2 de un ciclo celular. Wee1 fosforila la Cdc2 (Cdk1) tirosina 15 que participa en la evolución del estadio M desde el estadio G2 en un ciclo celular, inactivando de ese modo a Cdc2 y parando temporalmente el ciclo celular en el estadio G2 (The EMBO Journal, Vol. 12, pp. 75-85). Por consiguiente, en células cancerosas que presentan una pérdida de la función de p53 en las mismas, se considera que la función del punto de control de G2 o Wee1 es importante para reparar el ADN dañado con el fin de evadir la muerte celular. Hasta el momento, se ha informado que la reducción de la expresión de Wee1 por el ARN de interferencia o la inhibición de Wee1 por compuestos puede aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a adriamicina, rayos X y rayos gamma (Cancer Biology & Therapy, Vol. 3, pp. 305-313; Cancer Research, Vol. 61, pp. 8211-8217). A partir de lo mencionado anteriormente, se considera que un inhibidor de Wee1 puede inhibir la función del punto de control de G2 de células cancerosas con una delección de p53, aumentando de ese modo la sensibilidad de las células a agentes anticáncer activos para el ADN y a radiaciones.

25

30

Como un inhibidor de la quinasa Wee1 de bajo peso molecular, por ejemplo, se conocen compuestos que se describen en el documento de Solicitud de US 2005/0250836 (Referencia de Patente 1), documento WO2003/091255 (Referencia de Patente 2), Cancer Research, Vol. 61, pp. 8211-8217 (Referencia de No Patente 1), o Bioorg & Med. Chem. Lett., Vol. 15, pp. 1931-1935 (Referencia de No Patente 2). Sin embargo, los compuestos que se describen en estas referencias difieren bastante de los compuestos de la invención con respecto a sus estructuras.

35

40

Por otro lado, el documento WO99/61444 (Referencia de Patente 3) o el documento WO2004/041823 (Referencia de Patente 4) desvelan diversos compuestos relativamente similares a los compuestos de la invención con respecto a sus estructuras principales. Otras referencias que desvelan compuestos de un tipo estructural similar a los de la invención incluyen los documentos WO 2005/066171; WO 2006/016067; WO 2006/032452; WO 01/70741; WO 2004/011465 y WO 2007/095188. Sin embargo, estas referencias ni desvelan ni sugieren los compuestos de la invención.

45

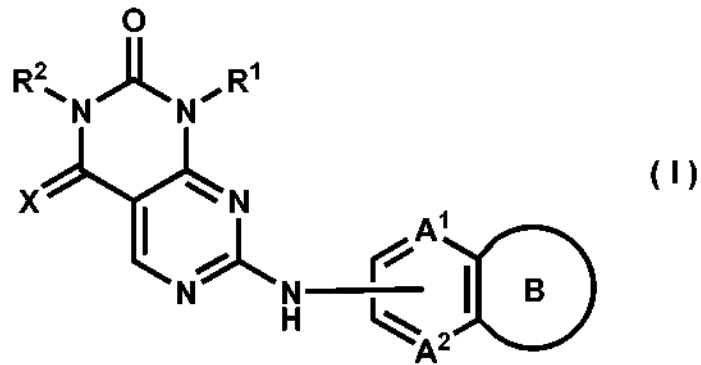
Divulgación de la invención

Un objetivo de la invención es para proporcionar un nuevo agente anticáncer que tenga un efecto inhibidor de quinasa, especialmente un efecto inhibidor de quinasa Wee1, o un agente sensibilizador para quimioterapia o terapia de radiación de cánceres.

50

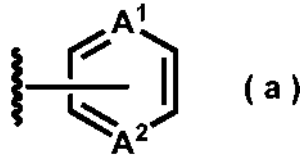
Como resultado de estudios asiduos, los presentes inventores han encontrado que los compuestos de la siguiente fórmula general (I) tienen un efecto inhibidor de quinasa excelente, especialmente un efecto inhibidor de quinasa Wee1 excelente, y han completado la presente invención:

55



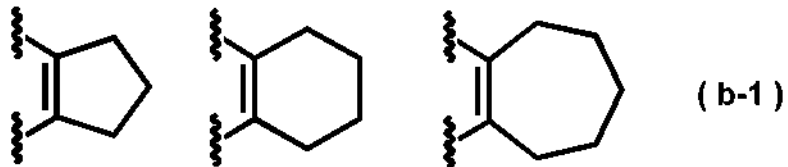
en la que,

- 5 A¹ y A² cada uno independientemente significan un átomo de nitrógeno, o significan un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆; el Anillo B es un anillo condensado con un anillo de fórmula (a):



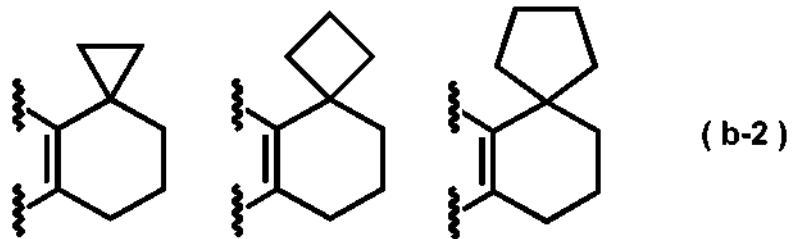
10

seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-1):



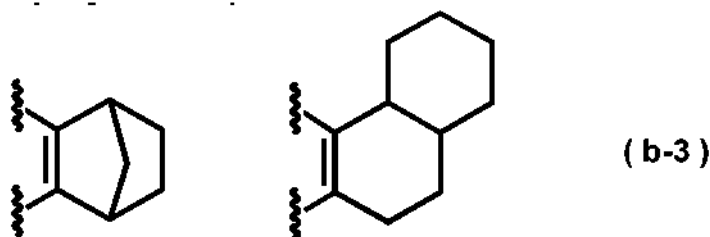
15

un grupo que consiste en una fórmula (b-2):



20

o un grupo que consiste en una fórmula (b-3):



en la que uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1a})-$, y uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_6 o un grupo de $-Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}$,

Cy significa un grupo arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

Q^{1a} , Q^{1b} , Q^{1d} y Q^{1e} cada uno independientemente significan un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 , en los uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C_1-C_6 pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo;

R^1 significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo-alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_6 ;

R^2 significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo-alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_6 ;

R^{1a} significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o alcanóilo C_2-C_7 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 y un grupo alcanóilo C_2-C_7 , o significa un grupo de $-Q^{1b}-Cy$ o $-Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}$;

R^{1b} y R^{1c} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquil C_1-C_6 -sulfonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significan un grupo de $-Q^{1e}-N(R^{1h})R^{1i}$;

R^{1f} y R^{1g} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6

que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ;

R^{1h} y R^{1i} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ; y

X significa un grupo de $=NH$, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de N-óxido de los mismos.

Los compuestos (I) de la invención tienen un efecto inhibidor de quinasa, especialmente un efecto inhibidor de quinasa Wee1, y por lo tanto son útiles como remedios para diversos cánceres tales como cáncer cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar/conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovarios, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal/uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin, o como agentes sensibilizadores para quimioterapia o terapia de radiación de esos cánceres.

En particular, los compuestos (I) de la invención son útiles como remedios, por ejemplo, para cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de ovarios, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin, o como agentes sensibilizadores para quimioterapia o terapia de radiación de esos cánceres.

La invención significa los compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables o derivados de N-óxido de los mismos, así como a sus métodos de producción y su uso.

5 A continuación, se describen los significados de los términos usados en la presente descripción, y la invención se describe con más detalle en lo sucesivo en el presente documento.

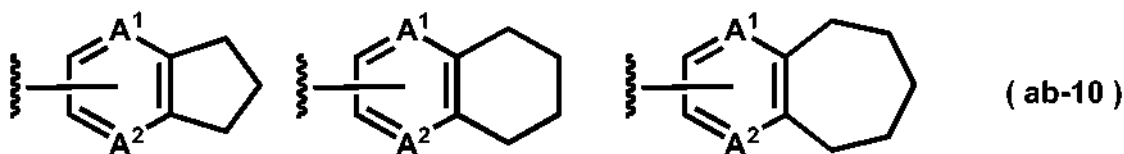
"Átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

10 "Grupo alquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo.

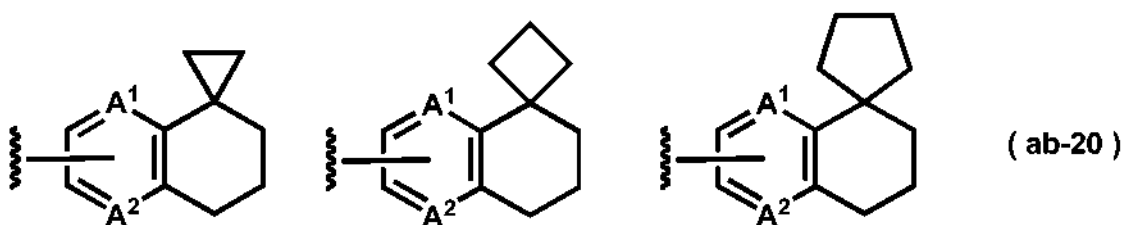
15 "Grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente en el que cualquier posición que se pueda sustituir está sustituida con uno o dos o más, preferentemente 1 o 2 grupos hidroxilo, incluyendo, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo 1,2-dihidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo.

20 "Anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, o de 5 miembros a 7 miembros" significa una estructura que comprende de 3 a 7, o de 5 a 7 átomos que se unen entre sí en un anillo, y puede ser una estructura saturada monocíclica por sí misma, o puede ser un anillo que contiene enlace insaturado excepto un anillo aromático. Por ejemplo, incluye ciclopropano, ciclopropeno, ciclobutano, ciclobuteno, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclobuteno. El grupo metileno que constituye el anillo alifático puede estar "sustituido por" o "sustituido con" un grupo predeterminado, tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

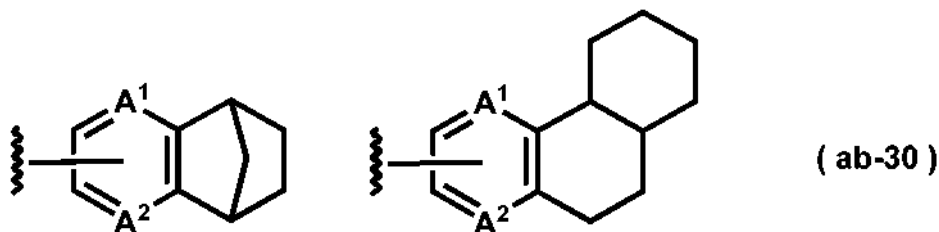
25 "Anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros condensado con el anillo de fórmula (a)" significa un anillo condensado bicíclico del anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros mencionado anteriormente condensado en la posición orto con el anillo de fórmula (a), formando, por ejemplo, grupos de la siguiente fórmula (ab-10):



30 "Anillo espiro formado a partir del anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros con cualquier otro anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, que está condensado con el anillo de fórmula (a)" significa un anillo espiro formado por el resto de anillo alifático del anillo alifático de "5 a 7 miembros mencionado anteriormente condensado con el anillo de fórmula (a)" tomado en conjunto con cualquier otro anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, y se trata de un anillo condensado en la posición orto con el anillo de fórmula (a), por ejemplo, formando un grupo que contiene un anillo condensado tricíclico de la siguiente fórmula (ab-20):



40 "Anillo biciclo formado a partir del anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros con cualquier otro anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, que está condensado con el anillo de fórmula (a)" significa un anillo biciclo formado por el resto de anillo alifático del anillo alifático de "5 a 7 miembros mencionado anteriormente condensado con el anillo de fórmula (a)" tomado en conjunto con cualquier otro anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, y se trata de un anillo condensado en la posición orto con el anillo de fórmula (a), por ejemplo, formando un grupo que contiene un anillo condensado tricíclico de la siguiente fórmula (ab-30):



"Grupo alcoxi C₁-C₆" significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isohexiloxi.

"Grupo halo-alquilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente en el que cualquier posición que se pueda sustituir está sustituida con uno o dos o más, preferentemente de 1 a 3, átomos de halógeno mencionados anteriormente, iguales o diferentes, que incluyen, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo clorometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo a bromometilo, un grupo yodometilo.

"Grupo alcanoilo C₂-C₇" significa un grupo alcanoilo que tiene el alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente, o es decir, un grupo alcanoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo.

"Grupo arilo" incluye, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo.

"Grupo heteroarilo" significa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que tiene uno o dos o más, preferentemente de 1 a 3, heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o un grupo heteroarilo cíclico condensado formado a través de condensación de ese grupo heteroarilo monocíclico y el grupo arilo mencionado anteriormente, o a través de condensación de tales grupos heteroarilo monocíclicos iguales o diferentes; e incluye, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo 1,2,3-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo 1,2,4-triazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo bencisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo indazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolinilo, un grupo cinolinilo, un grupo pteridinilo, un grupo pirido[3,2-b]piridilo.

"Grupo heterocíclico" significa un grupo heterocíclico monocíclico de 3 miembros a 7 miembros que tiene uno o dos o más, preferentemente de 1 a 3, heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; o un grupo heterocíclico cíclico condensado formado a través de condensación de ese grupo heterocíclico monocíclico y un grupo carbocíclico de a 3 miembros a 7 miembros, o a través de condensación de tales grupos heterocíclicos monocíclicos iguales o diferentes; e incluye el grupo heteroarilo mencionado anteriormente. Estos ejemplos concretos son los mencionados anteriormente en el presente documento para el grupo heteroarilo, y además, un grupo pirrolidinilo, un grupo dihidro-1,2,4-triazolilo, un grupo dihidro-1,2,4-oxadiazolilo, un grupo dihidro-1,3,4-oxadiazolilo, un grupo dihidro-1,2,4-tiadiazolilo, un grupo dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazolilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo.

"Grupo alquileo C₁-C₆" significa un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno, un grupo hexametileno.

"Grupo alqueno C₂-C₆" significa un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo alilo, un grupo isopropenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-etil-1-etenilo, un grupo 2-metil-2-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo 3-metil-2-butenilo, un grupo 4-pentenilo.

"Grupo alquínilo C₂-C₆" significa un grupo alquínilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1-etil-2-propinilo, un grupo 1-metil-2-butinilo, un grupo 4-pentinilo.

"Grupo cicloalquilo C₃-C₆" significa un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo.

5 "Grupo aralquilo " significa el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente en el que cualquier posición que se pueda sustituir ésta sustituida con uno o dos o más, preferentemente uno, grupos arilo mencionados anteriormente, que incluye, por ejemplo, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo fenetilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo.

10 "Grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" significa un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo isopentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo isohexilsulfonilo.

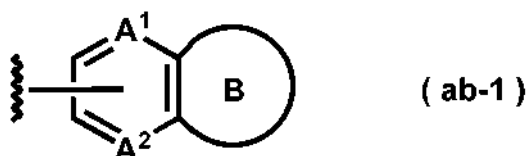
15 "Sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la invención significa sales farmacéuticamente aceptables habituales. Por ejemplo, cuando los compuestos tienen un grupo hidroxilo, o un grupo heterocíclico ácido tal como un grupo tetrazolilo, entonces pueden formar sales de adición de base en el grupo hidroxilo o el grupo heterocíclico ácido; o cuando los compuestos tienen un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, entonces pueden formar sales de adición de ácido en el grupo amino o el grupo heterocíclico básico.

20 Las sales de adición de base incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sales de magnesio; sales de amonio; y sales de amina orgánica tales como sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de dicitclohexilamina, sales de etanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de procaína, sales de N,N'-dibenciletildiamina.

25 Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sales de ácidos orgánicos tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato, trifluoroacetatos; y sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos.

30 Los "derivados de N-óxido" de los compuestos de la invención son aquellos en los que uno o dos o más átomos de nitrógeno arbitrarios capaces de formar N-óxido, existentes en el compuesto, se oxidan para formar un N-óxido y que son farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, estos incluyen compuestos de la invención en los que el átomo de nitrógeno que forma el anillo del esqueleto de dihidropirimido[4,5-d]pirimidina está oxidado, o aquellos en los que el átomo de nitrógeno que forma el anillo de un grupo de fórmula (ab-1):

35



está oxidado.

40 Para ilustrar los compuestos de la invención de forma más concreta, a continuación se describen con más detalle los ejemplos preferentes de los símbolos usados en la presente descripción.

A¹ y A² cada uno independientemente significan un átomo de nitrógeno, o significan un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo hidroxil- alquilo C₁-C₆.

45

"Grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆" significa un grupo metino sin sustituir, o un grupo metino sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆.

50

El sustituyente para el grupo metino es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo o un grupo etilo; o un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆ tal como un grupo hidroximetilo o un grupo 2-hidroxietilo; más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo o un grupo etilo.

55

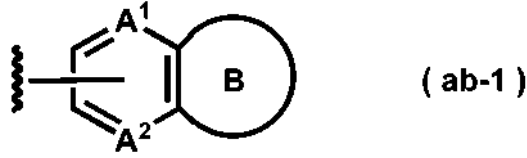
Las realizaciones preferentes de A¹ y A² son aquellas en que los dos son ambos grupos metino sin sustituir; uno cualquiera de A¹ y A² es un grupo metino sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆, y el otro es un grupo metino sin sustituir; o uno cualquiera de A¹ y A² es un átomo de nitrógeno, y el otro es un grupo a metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-

60

C₆ o un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆, más preferentemente un grupo metino sin sustituir. Una realización más preferente es aquella en la que A¹ y A² son ambos grupos metino sin sustituir.

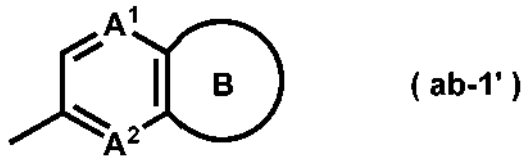
En la invención, por ejemplo, la expresión de una fórmula (ab-1):

5



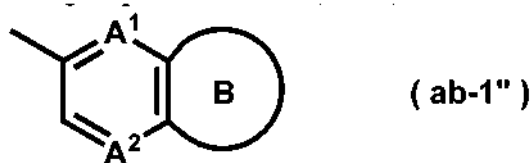
incluye un grupo de una fórmula (ab-1'):

10

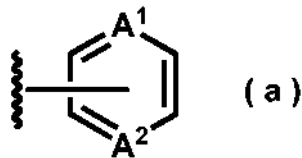


o un grupo de una fórmula (ab-1''):

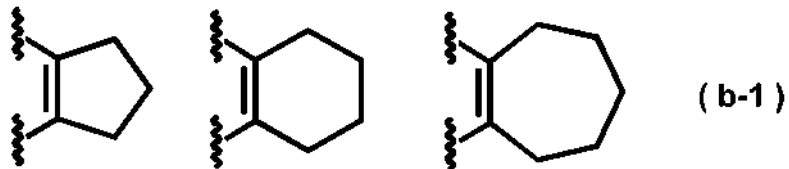
15



el Anillo B es un anillo condensado con un anillo de fórmula (a):

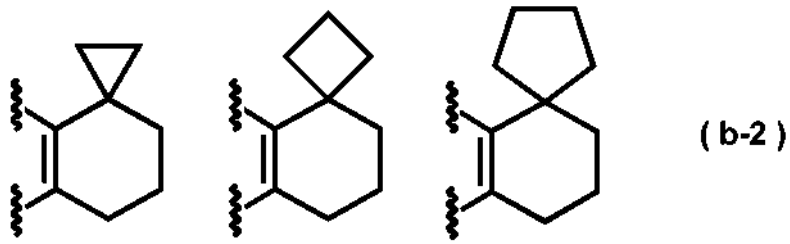


20 seleccionado entre anillos de una fórmula (b-1):

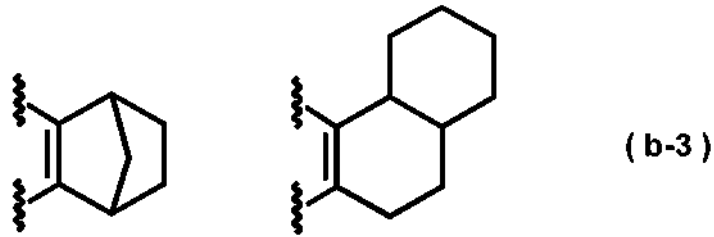


de fórmula (b-2):

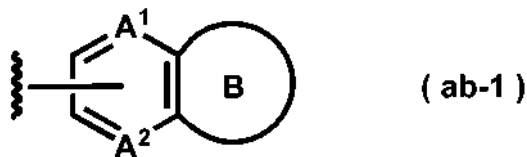
25



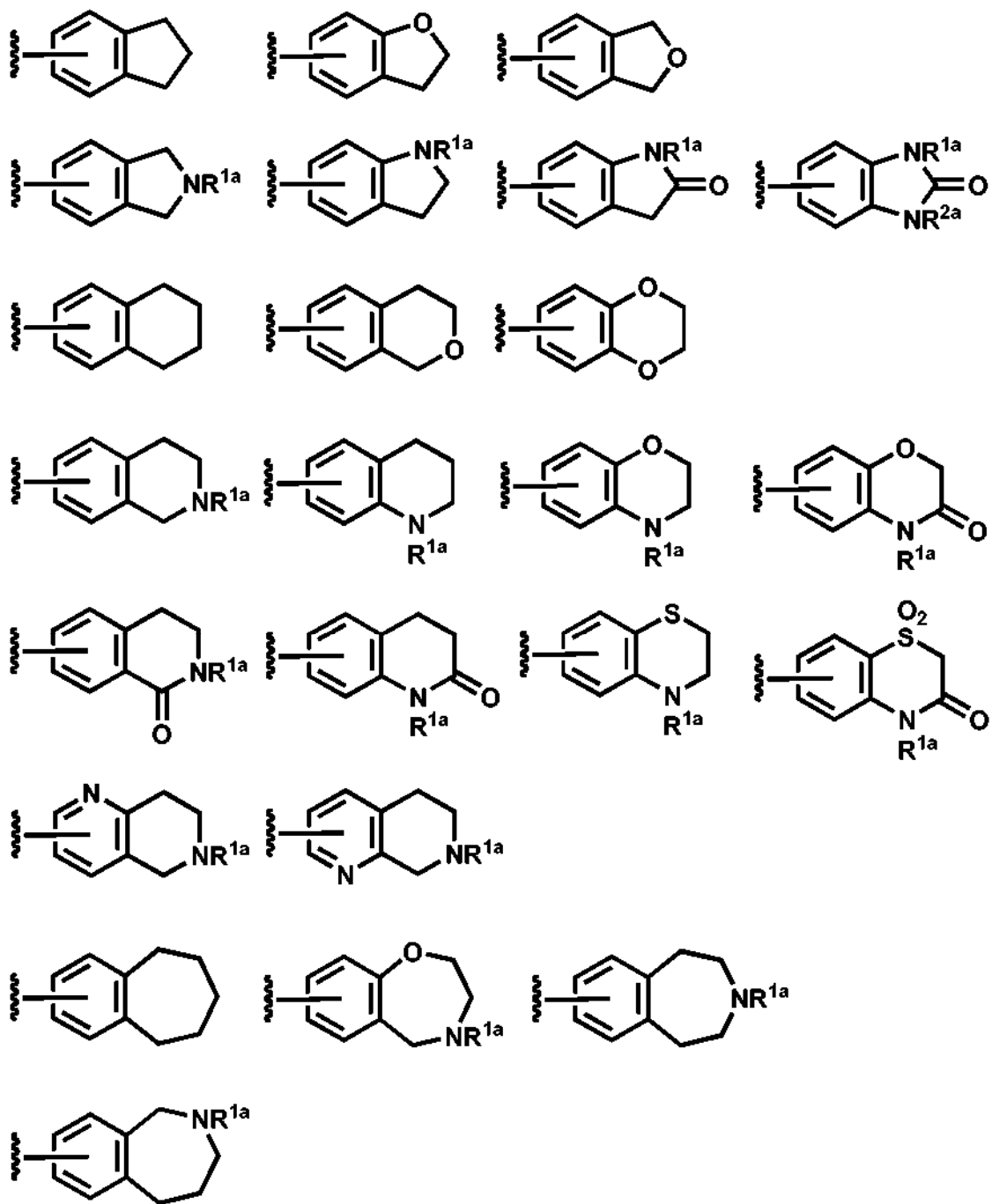
y de una fórmula (b-3):



- 5 Uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1a})-. En este, "dicho Anillo B puede estar independientemente sustituido con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1a})-" significa que uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B están por sí mismos sustituidos con el mismo o diferente, uno o dos o más, preferentemente de 1 a 3 grupos o átomos seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo y un grupo de -N(R^{1a})-, o no están sustituidos; y como resultado de la sustitución, el grupo de fórmula (ab-1):
- 10

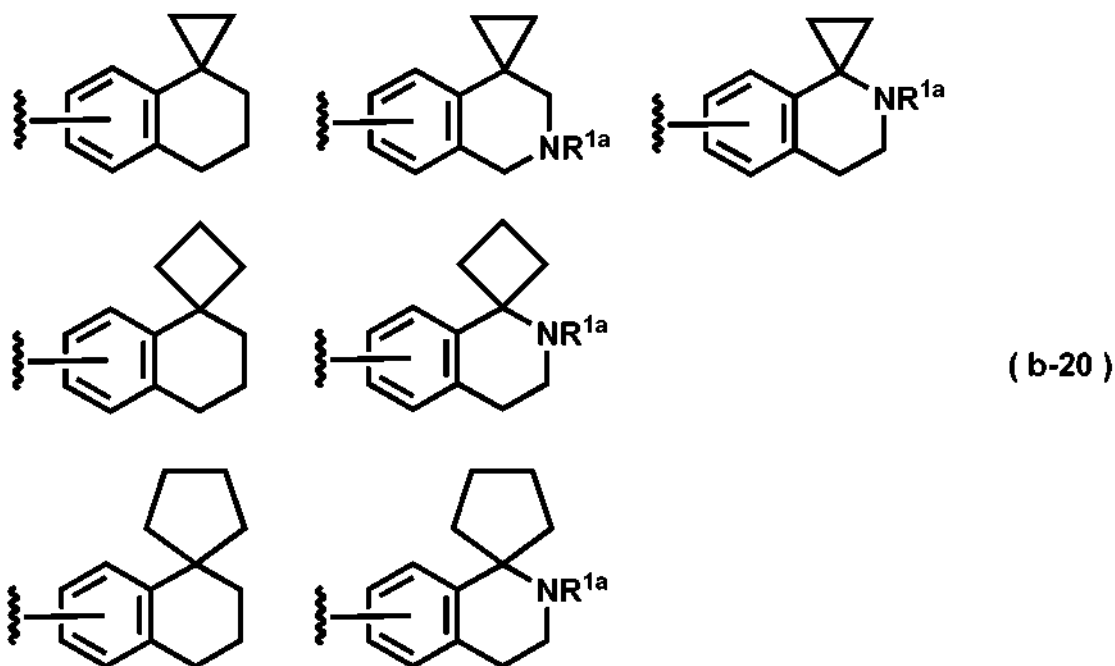


- 15 incluye un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-10):

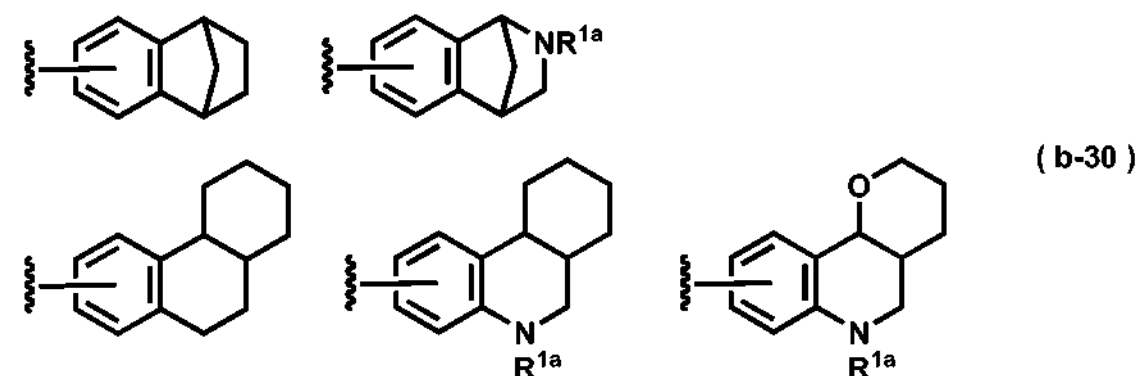


(b-10)

un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-20):



o un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-30):



5

Un aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =NH, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-10).

10 Otro aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =NH, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-20).

Además, otro aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =NH, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-30).

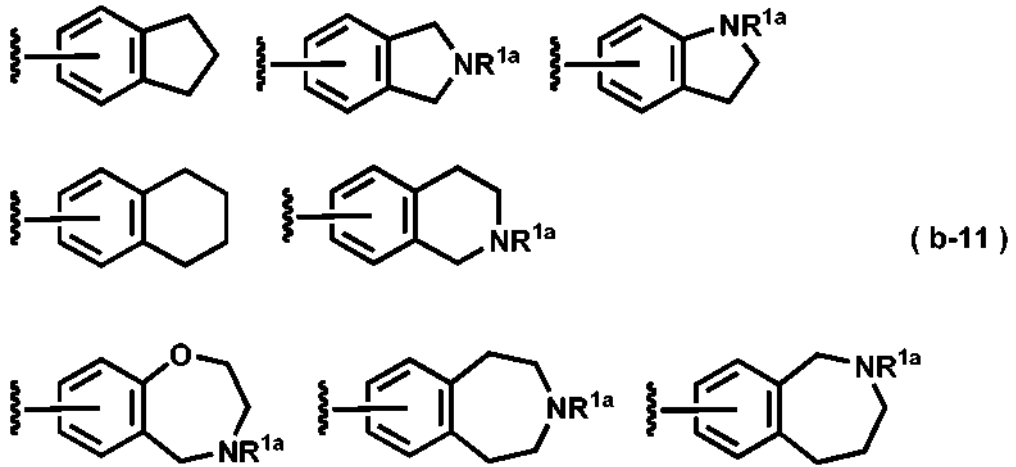
15

Un aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =O, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-10).

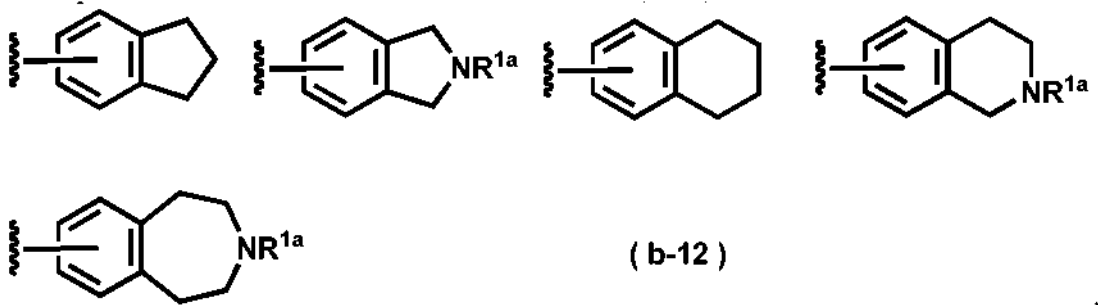
20 Otro aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =O, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-20).

Además, otro aspecto de la invención proporciona compuestos en los que X es un grupo de =O, y el grupo de fórmula (ab-1) es un grupo seleccionado entre aquellos de fórmula (b-30).

25 De los grupos de fórmula (b-10), son preferentes los seleccionados entre una fórmula (b-11):

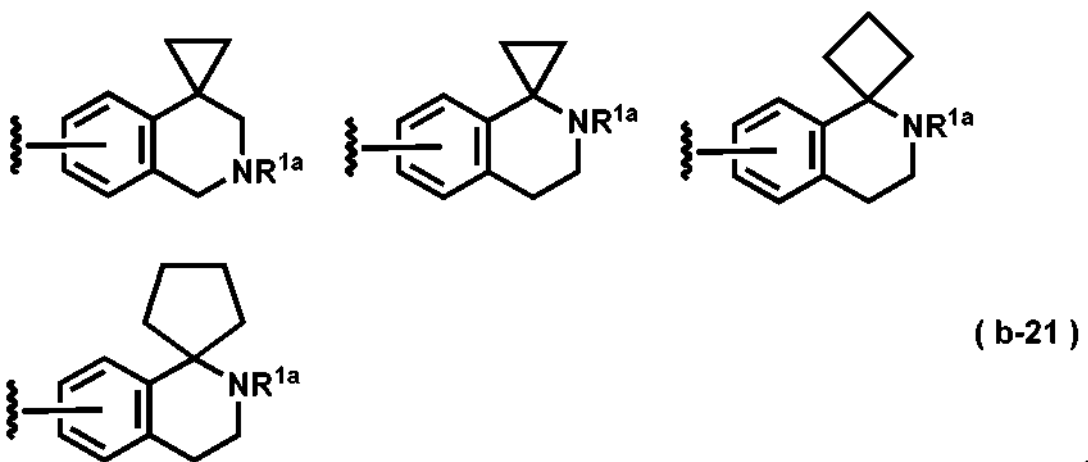


son más preferentes los seleccionados entre una fórmula (b-12):



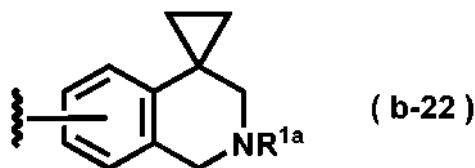
5

De los grupos de fórmula (b-20), son preferentes los seleccionados entre una fórmula (b-21):



10

son más preferentes los seleccionados entre una fórmula (b-22):



En las fórmulas mencionadas anteriormente, R^{1a} y R^{2a} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcanoilo C₂-C₇ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo alcanoilo C₂-C₇, o significan un grupo de -Q^{1b}-Cy o -Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}.

"Grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcanoilo C₂-C₇ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo alcanoilo C₂-C₇" significa el grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcanoilo C₂-C₇ sin sustituir, mencionado anteriormente, o significa el grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcanoilo C₂-C₇ mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir, en los que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo alcanoilo C₂-C₇.

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como un grupo ciclopropilo; o un grupo alcanoilo C₂-C₇ tal como un grupo acetilo; más preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; o un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi.

El propio "grupo alquilo C₁-C₆" del grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1a} o R^{2a} es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo 2-metilpropilo, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

Las realizaciones preferentes del grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1a} o R^{2a} incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroximetilpropilo, o un grupo 2-metoxietilo; y más preferente es un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo 2-hidroxietilo.

El grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1a} o R^{2a} es preferentemente un grupo ciclopropilo.

El grupo alcanoilo C₂-C₇ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1a} o R^{2a} es preferentemente un grupo acetilo.

En el grupo de -Q^{1b}-Cy, Cy significa un grupo arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; Q^{1b} significa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₆. Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C₁-C₆ pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfínico, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo.

"Grupo arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆" significa el grupo arilo o heterocíclico sin sustituir mencionado anteriormente, o al grupo arilo o heterocíclico mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir. Los sustituyentes pueden iguales o diferentes, uno o dos o más, preferentemente 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁-C₆.

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; o un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo o un grupo etilo.

El grupo arilo para Cy es preferentemente un grupo fenilo; y el grupo heterocíclico es preferentemente un grupo piridilo, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo pirrolidinilo, más preferentemente un grupo piridilo.

El grupo alquileo C₁-C₆ para Q^{1b} es preferentemente un grupo metileno o un grupo etileno.

Las realizaciones preferentes del grupo de -Q^{1b}-Cy son un grupo aralquilo, preferentemente bencilo, un grupo 2-piridilo, un grupo tetrahidrofuran-3-ilmetilo, un grupo 1-metil-2-pirrolidinilmetilo, un grupo 2-(1-pirrolidinil)etilo; y más preferente es un grupo 2-piridilo.

En el grupo de $-Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}$, R^{1f} y R^{1g} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanoilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ; Q^{1d} significa un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 , en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C_1-C_6 pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfínico, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo.

"Grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanoilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 " significa el grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 sin sustituir, mencionado anteriormente, o significa el grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir, en el que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanoilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 .

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_6 tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo cicloalquilo C_3-C_6 tal como un grupo ciclopropilo; o un grupo alcanoilo C_2-C_7 tal como un grupo acetilo; o un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 tal como un grupo metilsulfonilo; más preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor o un grupo hidroxilo.

El propio "grupo alquilo C_1-C_6 " del grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1f} o R^{1g} es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El grupo alcanoilo C_2-C_7 opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1f} o R^{1g} es preferentemente un grupo acetilo.

El grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1f} o R^{1g} es preferentemente a metil-sulfonilo un grupo.

El grupo alquileo C_1-C_6 para Q^{1d} es preferentemente un grupo metileno o un grupo etileno.

Las realizaciones preferentes del grupo de $-Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}$ son un grupo 2-(dimetilamino)etilo, un grupo dimetilamino-carbonilmetilo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo 2-[metil(metilsulfonil)amino]etilo, un grupo 2-[acetil(metil)amino]etilo; y más preferente son un grupo 2-(dimetilamino)etilo, un grupo dimetilaminocarbonil-metilo, o un grupo dimetilaminometilcarbonilo.

Las realizaciones preferentes de R^{1a} o R^{2a} son un átomo de hidrógeno, el grupo alquilo C_1-C_6 o alcanoilo C_2-C_7 opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente, y un grupo de $-Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}$; y más preferente es el grupo alquilo C_1-C_6 o alcanoilo C_2-C_7 opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente.

Uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático que corresponde al Anillo B mencionado anteriormente pueden estar sustituidos independientemente con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 o un grupo de $-Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}$.

El átomo de halógeno para el sustituyente es preferentemente un átomo de cloro o un átomo de flúor.

El grupo alquilo C_1-C_6 para el sustituyente es preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 para el sustituyente es preferentemente un grupo hidroximetilo o un grupo 2-hidroxietilo.

En el grupo de $-Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}$, R^{1b} y R^{1c} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanoilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significan un grupo de $-Q^{1e}-N(R^{1h})R^{1i}$; Q^{1a} significa un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 , en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C_1-C_6 pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfínico, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo.

"Grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanoilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 " significa el grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 sin sustituir, mencionado anteriormente, o significa el grupo alquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que

se pueda sustituir, en los que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanoilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆.

5 El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como un grupo ciclopropilo; o un grupo alcanoilo C₂-C₇ tal como un grupo acetilo; o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ tal como un grupo metilsulfonilo; más preferentemente un grupo hidroxilo.

10 El propio "grupo alquilo C₁-C₆" del grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1b} o R^{1c} es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo propilo, más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

15 Las realizaciones preferentes del grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R^{1b} o R^{1c} incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, o un grupo 2-metoxietilo; y más preferente es un grupo metilo, o un grupo 2-hidroxietilo.

20 El grupo alcanoilo C₂-C₇ mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido para R^{1b} o R^{1c} es preferentemente un grupo acetilo.

El grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido para R^{1b} o R^{1c} es preferentemente un grupo metil-sulfonilo.

25 En el grupo de -Q^{1e}-N(R^{1h})R¹ⁱ, R^{1h} y R¹ⁱ cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₇ o alquilsulfonilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanoilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆; Q^{1e} significa un enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₆, en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C₁-C₆ pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo.

30 "Grupo alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₇ o alquilsulfonilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanoilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" para R^{1h} o R¹ⁱ tiene el mismo significado que el de "grupo alquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₇ o alquilsulfonilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanoilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" para R^{1b} o R^{1c} el mencionado anteriormente.

40 R^{1h} o R¹ⁱ es preferentemente un átomo de hidrógeno, o del, grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente tal como un grupo metilo o un grupo 2,2-difluoroetilo.

Q^{1e} es preferentemente un grupo metileno o un grupo etileno.

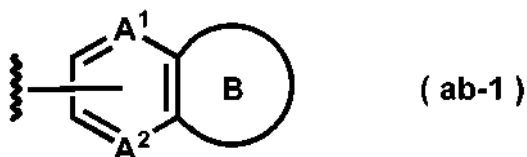
45 El grupo de -Q^{1e}-N(R^{1h})R¹ⁱ es preferentemente un grupo dimetilaminometilcarbonilo.

Q^{1a} es preferentemente un enlace sencillo, o un grupo alquileo C₁-C₆ tal como un grupo metileno.

50 Las realizaciones preferentes del grupo de -Q^{1a}-N (R^{1b})R^{1c} son un grupo dimetilamino, un grupo 2-hidroxietil(metil)amino, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 2-(dimetilamino)etilo, un grupo (dimetilaminometilcarbonil)amino; y más preferente son un grupo dimetilamino, un grupo 2-hidroxietil(metil)amino, un grupo dimetilaminometilo; incluso más preferente son un grupo dimetilamino, un grupo dimetilaminometilo.

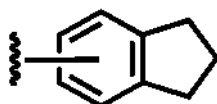
55 El sustituyente que puede estar en uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático que corresponde al Anillo B mencionado anteriormente es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

Las realizaciones preferentes del grupo de fórmula (ab-1):



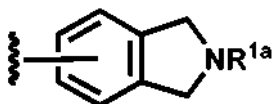
se mencionan a continuación.

- 5 Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



- 10 incluyen un grupo 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, un grupo 3-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, o un grupo 2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

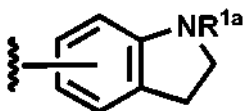
Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



- 15 incluyen un grupo 1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, un grupo 2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, o un grupo 1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo.

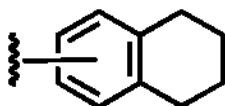
Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de

20



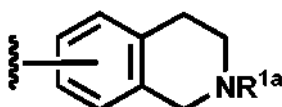
incluyen un grupo 1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo.

- 25 Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



- 30 incluyen un grupo 6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo 7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo 8-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo 6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, o un grupo 7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo.

Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



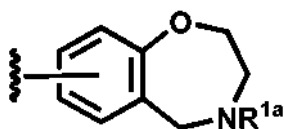
35

incluyen un grupo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 1-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-metil-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-ciclopropil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(2-hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-(N,N-dimetilglicil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, o un grupo 2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo.

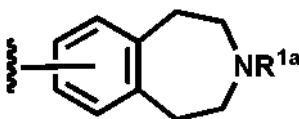
15

Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



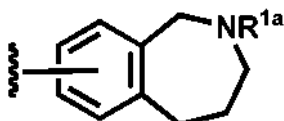
20 incluyen un grupo 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-ilo.

Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



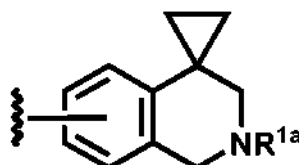
25 incluyen un grupo 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, un grupo 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, un grupo 3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, un grupo 3-(2-hidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, un grupo 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, o un grupo 3-(dimetilaminocarbonilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo.

30 Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



35 incluyen un grupo 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-ilo, o un grupo 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ilo.

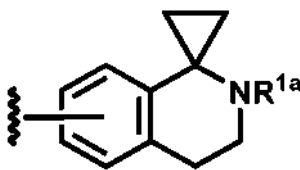
Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



40

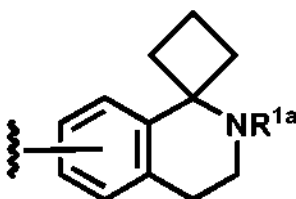
incluyen un grupo 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo.

Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



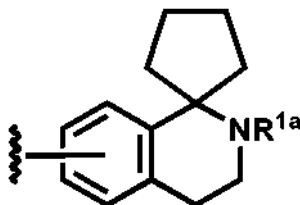
- 5 incluyen un grupo 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo, o un grupo 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo.

Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



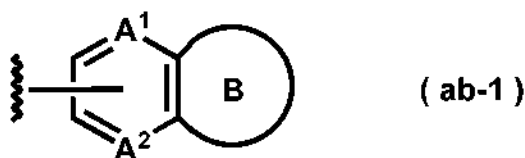
- 10 incluyen un grupo 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo, un grupo 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo, o un grupo 2'-(2-hidroxietil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo.

- 15 Las realizaciones preferentes del grupo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente de



- 20 incluyen un grupo 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo, un grupo 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilo.

Las realizaciones más preferentes del grupo de fórmula (ab-1):



- 25 incluyen un grupo 2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, un grupo 3-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, un grupo 1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo, un grupo 7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo 6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, un grupo 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, un grupo 2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, un grupo 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ilo, o un grupo 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo; y más preferente es un grupo 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-ilo.
- 30
- 35

R¹ significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanóilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, o significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆.

"Grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanóilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆" significa el grupo alquilo C₁-C₆ sin sustituir, mencionado anteriormente, o al grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir, en los que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanóilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆.

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo hidroxil; un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como un grupo ciclopropilo; un grupo alcanóilo C₂-C₇ tal como un grupo acetilo; o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ tal como un grupo metilsulfonilo; más preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, o un grupo hidroxilo.

El grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido mencionado anteriormente para R¹ es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, o un grupo 2-metilpropilo, más preferentemente un grupo metilo.

"Grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆" para R¹ significa el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo sin sustituir mencionado anteriormente, o significa el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo mencionado anteriormente que tiene un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir, en el que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆.

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo; un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo halo-alquilo C₁-C₆ tal como un grupo trifluorometilo; o un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆ tal como a hidroximetilo un grupo; más preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor, o un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo.

El propio "grupo arilo" del grupo arilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R¹ es preferentemente un grupo fenilo.

El propio " grupo aralquilo" del grupo aralquilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R¹ es preferentemente un grupo bencilo.

El propio "grupo heteroarilo" del grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R¹ es preferentemente un grupo piridilo.

Las realizaciones preferentes de R¹ incluyen un átomo de hidrógeno, o el grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente, y es más preferente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

R² significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆.

"Grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆" significa el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo sin sustituir, mencionado anteriormente, o significa el grupo arilo, aralquilo o heteroarilo mencionado anteriormente que tiene opcionalmente un sustituyente en cualquier posición que se pueda sustituir, en el que el sustituyente puede ser igual o diferente, uno o dos o más, preferentemente 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆.

El sustituyente es preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor; un grupo ciano; un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo; un grupo alcoxi C₁-C₆ tal como un grupo metoxi o un grupo etoxi; un grupo halo-alquilo C₁-C₆ tal como un grupo trifluorometilo; o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ tal como un grupo hidroximetilo; más preferentemente un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro o un átomo de flúor, o un grupo alquilo C₁-C₆ tal como un grupo metilo.

El propio "grupo arilo" del grupo arilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R² es preferentemente un grupo fenilo.

El propio "grupo aralquilo" del grupo aralquilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para un R² es preferentemente un grupo bencilo.

El propio "grupo heteroarilo" del grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, mencionado anteriormente para R² es preferentemente un grupo piridilo.

Las realizaciones preferentes de R² incluyen un grupo fenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2,6-dicloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-4-metilfenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, un grupo 2,6-dicloro-4-metilfenilo, un grupo 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, un grupo 2,6-dicloro-4-trifluorometilfenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 2-alcoxifenilo, un grupo 2,6-dicloro-4-hidroximetilfenilo, o un grupo 2,4-dicloro-3-piridilo; y más preferente es un grupo 2,6-diclorofenilo, un grupo 2-cloro-6-fluorofenilo, un grupo 2,6-dicloro-4-fluorofenilo, un grupo 2-cloro-4,6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-6-metilfenilo, o un grupo 2,4-dicloro-3-piridilo.

X significa un grupo de =NH o =O. En la invención, X es preferentemente un grupo de =NH.

La expresión "cualquier posición que se pueda sustituir" significa posiciones que tienen hidrógeno o hidrógeno es que se pueden sustituir en átomo o átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre en los que la sustitución de hidrógeno está permitida químicamente y la sustitución da como resultado un compuesto estable.

En la invención, por ejemplo, la "sustitución" del grupo metileno que constituye el Anillo B y similares, por ejemplo, con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de -N(R^{1a})- se permite solamente cuando la "sustitución" está permitida químicamente y da un compuesto estable. La "sustitución" del grupo metileno que constituye un grupo alquileo C₁-C₆, por ejemplo, con un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo está permitida solamente cuando la "sustitución" está químicamente permitida y da un compuesto estable.

Dependiendo del tipo de sustituyente en el mismo y de la sal formada del mismo, el compuesto de la invención puede incluir estereoisómeros y tautómeros tales como isómeros ópticos, diastereómeros e isómeros geométricos; y el compuesto de la invención incluye todos esos estereoisómeros, tautómeros y sus mezclas.

La invención incluye diversos cristales, sustancias amorfas, sales, hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

Los ejemplos de los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de N-óxido de los mismos son, por ejemplo, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y derivados de N-óxido de los mismos que se describen en los Ejemplos; y son más preferentes los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables o derivados de N-óxido de los mismos:

- (1) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (2) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (3) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (4) 3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (5) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (6) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (7) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[3-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (8) 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (9) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;

- d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (10) 3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (11) 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 5 (12) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (13) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(H)-ona;
 10 (14) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (15) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (16) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 15 (17) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 (18) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
 20 (19) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; o
 (20) 7-[(2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

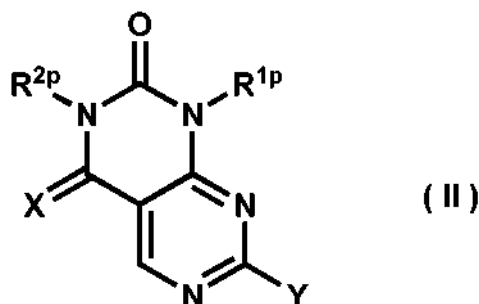
25 Los métodos para producir los compuestos de la invención se describen a continuación.

Los compuestos (I) de la invención se pueden producir, por ejemplo, de acuerdo con los de producción que se mencionan a continuación o de acuerdo con los métodos que se muestran en los Ejemplos y en los Ejemplos de Producción. Sin embargo, los métodos de producción para los compuestos (I) de la invención no se deberían limitar a esos ejemplos de reacción.

Método de Producción 1

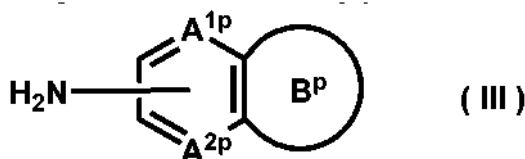
Un compuesto de una fórmula general (II):

35



en la que,

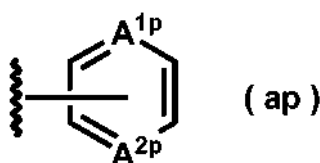
- 40 R^{1p} significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo alcanóilo C₂-C₇ y un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, o significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido,
 45 un grupo ciano, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆ y un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ opcionalmente protegido;
 R^{2p} significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo ciano, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo-alquilo C₁-C₆
 50 y un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ opcionalmente protegido;
 Y significa un grupo saliente; y X tiene el mismo significado que el mencionado anteriormente] reacciona con un compuesto de la siguiente fórmula general (III) o una sal del mismo:



en la que,

5 A^{1p} y A^{2p} cada uno independientemente significan un átomo de nitrógeno, o significan un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 opcionalmente protegido;
 Anillo B_p significa un anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros condensado con un anillo de fórmula

10



15

o significa un anillo espiro o bicyclo formado a partir del anillo alifático de 5 miembros a 7 miembros con cualquier otro anillo alifático de 3 miembros a 7 miembros, que está condensado con el anillo de fórmula (ap), en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B_p pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo opcionalmente protegido o un grupo de $-N(R^{1ap})-$; y uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B_p pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 opcionalmente protegido o un grupo de $-Q^{1ap}-N(R^{1bp})R^{1cp}$;

20

Q^{1ap} , Q^{1bp} , Q^{1dp} y Q^{1ep} cada uno independientemente significan un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 , en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C_1-C_6 pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo opcionalmente sustituido;

25

R^{1ap} significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o alcanóilo C_2-C_7 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 y un grupo alcanóilo C_2-C_7 , o significa un grupo de $-Q^{1bp}-Cy$ o $-Q^{1dp}-N(R^{1fp})R^{1gp}$;

30

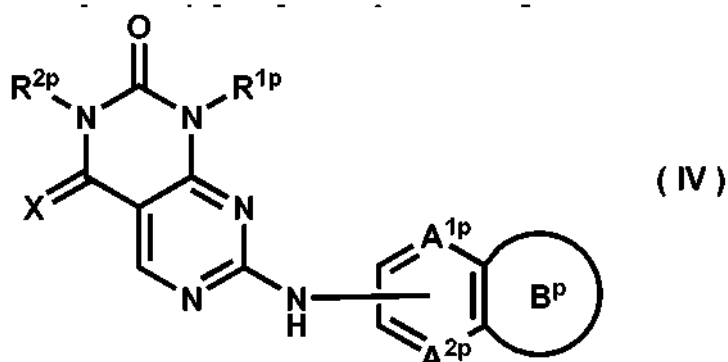
R^{1bp} y R^{1cp} cada uno independientemente significan un grupo protector de amino o imino, o significa un átomo de hidrógeno, o significa un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significan un grupo de $-Q^{1ep}-N(R^{1hp})R^{1ip}$; R^{1fp} y R^{1gp} cada uno independientemente significan un grupo protector para el grupo amino o imino, o significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ;

35

40

R^{1hp} y R^{1ip} cada uno independientemente significan un grupo protector de amino o imino, o significan un átomo de hidrógeno, o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , y Cy tiene los mismos significados como se ha descrito anteriormente], dando de ese modo un compuesto de una fórmula general (IV):

45



en la que A^{1p} , A^{2p} , B^p , R^{1p} , R^{2p} y X tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente, y cuando el compuesto (IV) tiene un grupo protector del grupo amino, imino, hidroxilo o carbonilo, entonces éste se procesa de acuerdo con un proceso seleccionado adecuadamente entre los que siguen a continuación:

- (1) una etapa de retirada del grupo protector, o
- (2) una etapa de oxidación del átomo de nitrógeno en el compuesto cuando el compuesto que se pretende producir es un derivado de N-óxido, produciendo de ese modo un compuesto de fórmula (I) o su derivado de N-óxido.

En el caso en el que el compuesto de fórmula (IV) no tiene un grupo protector del grupo amino, imino, hidroxilo o carbonilo, entonces el compuesto (IV) significa un compuesto de fórmula (I).

El grupo saliente para Y incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo metilsulfinilo; un grupo sulfonilo orgánico tal como un grupo metilsulfinilo, un grupo etilsulfinilo, un grupo fenilsulfinilo; y un grupo sulfonilo orgánico tal como un grupo metilsulfinilo, un grupo trifluorometilsulfinilo, un grupo *p*-tolilsulfinilo; y de esos, son preferentes un átomo de cloro, un grupo metilsulfinilo, un grupo metilsulfinilo.

El método de producción mencionado anteriormente es un método de producción general para los compuestos de fórmula (I).

En la reacción mencionada anteriormente, cuando los reactantes tienen un grupo amino, un grupo imino, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o similares que no participan en la reacción, entonces el grupo amino, el grupo imino, el grupo hidroxilo el grupo carbonilo se pueden proteger adecuadamente con un grupo protector de amino o imino, un grupo protector de hidroxilo o un grupo protector de carbonilo antes de la reacción, y el grupo protector se puede retirar después de la reacción.

No definido de forma específica, el "grupo protector de amino o imino" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo benzhidrido, un grupo tritilo; un grupo alcanilo inferior tal como un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo pivaloilo; un grupo benzoilo; un grupo arilalcanoilo tal como un grupo fenilacetilo, un grupo fenoxiacetilo; un grupo alcóxicarbonilo inferior tal como un grupo metóxicarbonilo, un grupo etóxicarbonilo, un grupo propilóxicarbonilo, un grupo *tert*-butóxicarbonilo; un grupo aralquilo oxicarbonilo tal como un grupo bencilo oxicarbonilo, un grupo *p*-nitrobencilo oxicarbonilo, un grupo fenilóxicarbonilo; un grupo alquilsililo inferior tal como un grupo trimetilsililo, un grupo *tert*-butildimetilsililo; un grupo tetrahidropiranilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; un grupo alquilsulfonilo inferior tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo; un grupo arilsulfonilo tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo; y es especialmente preferentemente un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo *tert*-butóxicarbonilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo metilsulfonilo.

No definido de forma específica, el "grupo protector de hidroxilo" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo *tert*-butilo; un grupo alquilsililo inferior tal como un grupo trimetilsililo, un grupo *tert*-butildimetilsililo; un grupo alcóximetilo inferior tal como un grupo metóximetilo, un grupo 2-metóxi-etóximetilo; un grupo tetrahidropiranilo; un grupo trimetilsililetoximetilo; un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo 2,3-dimetoxibencilo, un grupo *o*-nitrobencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo tritilo; un grupo acilo tal como un grupo formilo, un grupo acetilo; y es especialmente preferentemente un grupo metilo, un grupo metóximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tritilo, un grupo trimetilsililetoximetilo, un grupo *tert*-butildimetilsililo, un grupo acetilo.

No definido de forma específica, el "grupo protector de carbonilo" puede ser uno cualquiera que tenga su función. Por ejemplo, este incluye acetales y cetales tales como cetal de etileno, cetal de trimetileno, cetal de dimetilo.

5 Para la reacción del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III), en general, se usa una cantidad equimolar o molar en exceso, preferentemente de una cantidad equimolar a 1,5 moles 1 del compuesto (III) con respecto a un mol del compuesto (II).

10 La reacción por lo general se consigue en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferentemente un disolvente no polar, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, benceno, xileno; un disolvente polar tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido; o sus disolventes mixtos.

15 Cuando X es =NH, en general, la reacción se consigue preferentemente en un disolvente polar, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, butanol, isopropanol.

Preferentemente, la reacción se consigue en presencia de una base o un ácido.

20 El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico; ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido trifluoroacético; ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido isetiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico; y ácidos de Lewis tales como trifluorometanosulfonato de hafnio, trifluorometanosulfonato de iterbio, trifluorometanosulfonato de escandio; y son preferentes el ácido p-toluenosulfónico, y trifluorometanosulfonato de hafnio.

25 La cantidad del ácido a usar puede ser generalmente de 0,01 ha una cantidad molar en exceso, preferentemente de 0,02 a 1,5 moles con respecto a un mol del compuesto de fórmula (II).

30 La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico.

La cantidad de la base a usar puede ser generalmente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso, preferentemente de 1 a 3 moles con respecto a un del compuesto de fórmula (II).

35 La temperatura de reacción por lo general puede ser de 0 °C a 200 °C, preferentemente de 20 °C a 150 °C.

Por lo general, el tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

40 Después de la reacción, el sistema se puede procesar de una manera habitual para obtener un producto en bruto del compuesto de fórmula (IV). Obtenido de ese modo, el compuesto de fórmula (IV) se purifica en de una manera habitual, o no purificado, opcionalmente se procesa para retirar el grupo protector del grupo amino, el grupo imino, el grupo hidroxilo o el grupo carbonilo, si lo hubiera, en el compuesto (IV), de acuerdo con un proceso seleccionado adecuadamente entre los que siguen a continuación:

45 (1) una etapa de retirada del grupo protector, o
(2) una etapa de oxidación del átomo de nitrógeno en el compuesto cuando el compuesto que se pretende producir es un derivado de N-óxido, produciendo de ese modo un compuesto de fórmula (I) o su derivado de N-óxido.

50 El método para retirar el grupo protector varía, dependiendo del tipo del grupo protector y de la estabilidad del compuesto pretendido (I), y se puede conseguir combinando de forma adecuada reacciones de retirada del grupo protector del grupo amino, el grupo hidroxilo y el grupo carbonilo. Por ejemplo, la desprotección se puede conseguir de acuerdo con métodos que se describen en las referencias [véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., by T. W. Greene, John Wiley & Sons (1999)] o de acuerdo con métodos similares a los mismos. Por ejemplo, en el
55 presente documento, se puede usar un método de solvólisis con un ácido o una base, que comprende procesar el compuesto protegido con 0,01 moles a una cantidad en exceso grande de un ácido, preferentemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido clorhídrico, o con una cantidad equimolar a una cantidad en exceso grande de una base, preferentemente hidróxido potásico o hidróxido de calcio; y un método de reducción química con un complejo de hidruro metálico, o reducción catalítica con un catalizador de paladio sobre carbono o un catalizador de
60 níquel Raney.

El proceso de oxidación del átomo de nitrógeno para producir un derivado de N-óxido se puede conseguir, por ejemplo, con el uso de un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico, dioxirano, peryodato sódico, peróxido de hidrógeno.

65

La cantidad del agente oxidante a usar puede ser por lo general de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferentemente de 1 a 5 moles con respecto a un mol del compuesto de fórmula (IV).

5 La reacción se puede conseguir en un disolvente seleccionado adecuadamente de acuerdo con el agente oxidante a usar para la reacción. Por ejemplo, cuando se usa ácido m-cloroperbenzoico como el agente oxidante, entonces el disolvente es preferentemente cloruro de metileno o cloroformo; y cuando se usa dioxirano como el agente oxidante, entonces el disolvente es preferentemente acetona o agua.

10 La temperatura de reacción por lo general puede ser de -50 °C a 100 °C, preferentemente de - 20 °C a 50 °C.

Por lo general, el tiempo de reacción puede ser de 15 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

15 El compuesto de fórmula (I) o su derivado de N-óxido se puede aislar y purificar fácilmente en cualquier método de separación habitual. Los ejemplos del método son, por ejemplo, extracción con disolvente, recristalización, cromatografía en columna, reparto mediante cromatografía en fase fina.

Los compuestos se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera habitual; y por el contrario, sus sales también sufren convertir en compuestos libres de una manera habitual.

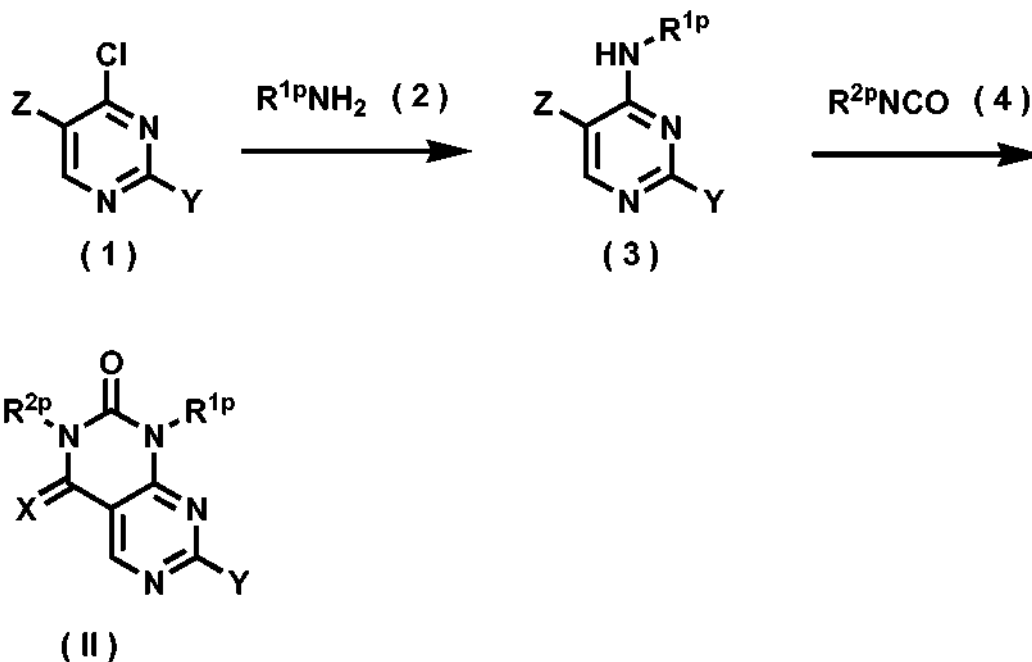
20 "Sales" del compuesto de fórmula (III) significa sales habituales usadas en el campo de la química orgánica. Por ejemplo, cuando el compuesto tiene un grupo amino o un grupo heterocíclico básico, entonces sus sales son sales de adición de ácido en el grupo amino o el grupo heterocíclico básico.

25 Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sales de ácido orgánico tales como maleatos, fumaratos, tartratos, citratos, ascorbato, trifluoroacetatos; sulfonatos tales como metanosulfonatos, isetionatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos.

30 Los compuestos de fórmulas (II) y (III) pueden estar disponibles en el mercado, o se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos o de acuerdo con métodos similares a los mismos, o de acuerdo con los métodos que se describen a continuación, o de acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos y en los Ejemplos de Producción, opcionalmente de modo que se combinen de forma adecuada.

Método de Producción A

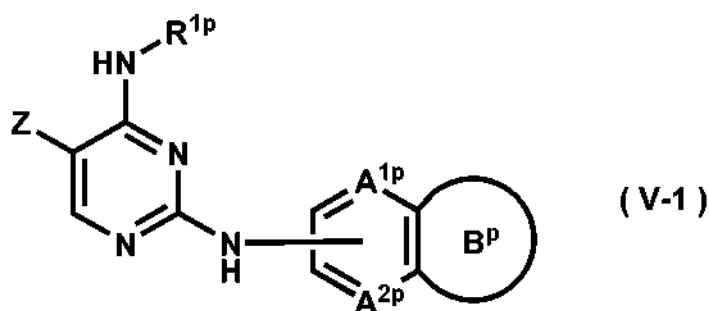
35



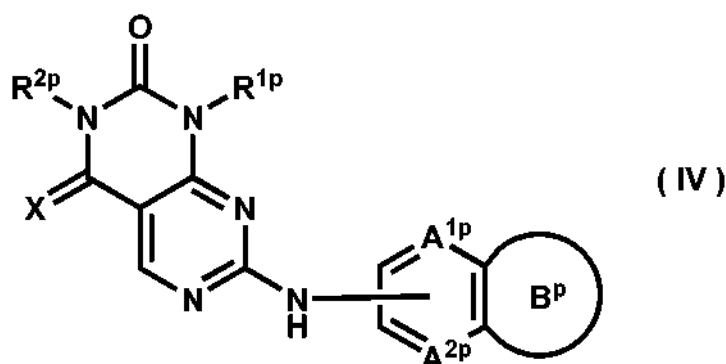
40 en el que Z significa un grupo ciano o un grupo de -COOR^{p1}; R^{p1} significa un resto de éster; y R^{1p}, R^{2p}, X e Y tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente.

Este método de producción es un método para producir un compuesto de fórmula (II).

- 5 El resto de éster para R^{p1} es uno usado en condensación en el campo de la química orgánica. No definido de forma específica, éste puede ser uno cualquiera que no tenga ningún efecto adverso en la reacción. Por ejemplo, éste incluye un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo; un grupo arilo tal como un grupo fenilo, un grupo toliilo; y un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo.
- 10 De acuerdo con el método de producción, el compuesto de fórmula (II) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1) y una amina de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (3) y a continuación haciendo reaccionar el compuesto (3) y un isocianato de fórmula (4).
- 15 La etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1) y una amina de fórmula (2) para dar un compuesto (3) se puede conseguir, por lo general usando de 0,5 moles a una cantidad molar en exceso, preferentemente de una cantidad equimolar a 3,0 moles de la amina (2) con respecto a un mol del compuesto (1).
- 20 En general, la reacción se consigue en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferentemente cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, éter etílico, benceno, tolueno, dimetilformamida, o sus disolventes mixtos.
- 25 Preferentemente, la reacción se consigue en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina; bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico.
- En general, la cantidad de la base a usar es preferentemente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso con respecto a un mol del compuesto (1). Cuando la base es líquida, entonces la base también puede servir como un disolvente.
- 30 Por lo general, la temperatura de reacción puede ser de -78 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C.
- Por lo general, el tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.
- 35 En la etapa de hacer reaccionar el compuesto (3) y un isocianato de fórmula (4) para dar un compuesto de fórmula (II), en general se usan de 0,5 moles a 5 moles a una cantidad molar en exceso, preferentemente de una cantidad equimolar a 3,0 moles del isocianato (4) con respecto a un mol del compuesto (3).
- 40 En general, la reacción se puede conseguir en un disolvente inerte. El disolvente inerte es, por ejemplo, preferentemente cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, éter etílico, benceno, tolueno, dimetilformamida, o sus disolventes mixtos, más preferentemente dimetilformamida.
- 45 En general, la reacción se puede conseguir en presencia de una base. La base incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina; bases inorgánicas tales como hidruro sódico, terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico.
- En general, la cantidad de la base a usar es preferentemente de una cantidad equimolar a una cantidad molar en exceso con respecto a un mol del compuesto (3). Cuando la base es líquida, entonces la base también puede servir como un disolvente.
- 50 Por lo general, la temperatura de reacción puede ser de -78 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C.
- Por lo general, el tiempo de reacción puede ser de 5 minutos a 7 días, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.
- 55 Los compuestos de fórmulas (1), (2) y (4) pueden ser productos comerciales, o se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos, o de acuerdo con los métodos que se describen en los Ejemplos o de acuerdo con métodos similares a los mismos, de modo que se combinen de forma adecuada.
- (Método Alternativo)
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3) y un compuesto de fórmula (III) o su sal para dar un compuesto de fórmula general (V-1):



5 en la que A^{1p}, A^{2p}, B^p, R^{1p} y Z tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente, y a continuación haciendo reaccionar el compuesto (V-1) y un isocianato de fórmula (4) para dar un compuesto de fórmula general (IV):



10 en la que A^{1p}, A^{2p}, B^p, R^{1p}, R^{2p} y X tienen los mismos significados que los mencionados anteriormente, y cuando el compuesto tiene un grupo protector del grupo amino, imino, hidroxilo o carbonilo, entonces éste se procesa de acuerdo con un proceso seleccionado de forma adecuada entre los que siguen a continuación:

- 15 (1) una etapa de retirada del grupo protector, o
 (2) una etapa de oxidación del átomo de nitrógeno en el compuesto cuando el compuesto que se pretende producir es un derivado de N-óxido, produciendo de ese modo un compuesto de fórmula (I) o su derivado de N-óxido.

20 La etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3) y un compuesto de fórmula (III) o su sal para dar un compuesto de fórmula (V-1) es similar a la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) o su sal para dar un compuesto de fórmula (IV) en el método de producción 1 mencionado anteriormente.

25 Las sales del compuesto de fórmula (III) que se pueden usar en esta etapa pueden ser las sales del compuesto de fórmula (III) que se muestra en el método de producción 1.

La etapa de hacer reaccionar un compuesto (V-1) con un isocianato de fórmula (4) para dar un compuesto de fórmula (IV) puede ser similar a la etapa de hacer reaccionar el compuesto (3) y un isocianato de fórmula (4) para dar un compuesto de fórmula (II) en el método de producción A mencionado anteriormente.

30 La etapa opcional de retirar el grupo protector y/o formar un derivado de N-óxido puede ser similar al del método de producción 1 mencionado anteriormente.

A continuación se muestran los Ejemplos de Ensayo Farmacológico de los compuestos de la invención.

35 Ensayo Farmacológico 1 (efecto inhibidor de quinasa Wee1)

(1) Purificación de la quinasa Wee1:

40 Un ADNc de la quinasa Wee1 con glutatión-S-transferasa (GST) fusionado en el extremo amino terminal del mismo se insertó en un vector de expresión de baculovirus para hacer una construcción de baculovirus recombinante, con el que las células de una línea de células de insecto, Sf9, se infectaron para expresión elevada en el mismo. Las

células infectadas se recuperaron y se solubilizaron, y a continuación la proteína quinasa Wee1 marcada con GST se adsorbió mediante una columna de glutatión, y se eluyó a partir de la columna con glutatión, y la fracción activa se desaló en una columna de desalación para dar una enzima purificada.

5 (2) Determinación de la actividad de la quinasa Wee1

En la determinación de la actividad de la quinasa Wee1, como sustrato se usó un péptido sintético, Bromhidrato de Poly(Lys,Tyr) (Lys:Tyr (4:1)) adquirido en Sigma.

10 La cantidad del líquido de reacción fue de 21,1 µl; y la composición del tampón de reacción era tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4)/cloruro de magnesio 10 mM/ditiotreitol 1 mM. La quinasa Wee1 purificada, 2,5 µg del péptido sustrato, 10 µM de trifosfato de adenosina no marcado (ATP) y 1 µCi de ATP marcado con [γ -³³P] (2500 Ci/mmol o más) se añadieron al mismo, y se hizo reaccionar a 30 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 10 µl de tampón fosfato 350 mM al sistema de reacción para pagar la reacción. El péptido sustrato se adsorbió mediante una placa de 96 pocillos con papel de filtro P81, a continuación se lavo unas pocas veces con tampón fosfato 130 mM, y se hizo el recuento de su radiactividad con un contador de centelleo líquido. El ATP marcado con [γ -³³P] se adquirió en Amersham Bioscience.

20 Para añadir el compuesto de ensayo al sistema de reacción, el compuesto se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una serie de diluciones. Se añadió 1,1 µl de cada dilución al sistema de reacción. Como control, se añadieron 1,1 µl de DMSO al sistema de reacción.

Como se observa en la Tabla 1, los compuestos de la invención presentan una actividad inhibitoria de Wee1 excelente.

25

Tabla 1

Compuesto	Efecto Inhibitorio de Wee1 (CI ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	5
Ejemplo 2	5,6
Ejemplo 4	8,3
Ejemplo 5	9,6
Ejemplo 7	4,3
Ejemplo 9	6,6
Ejemplo 10	13,1
Ejemplo 14	10,4
Ejemplo 16	6,8
Ejemplo 17	9,2
Ejemplo 18	8,9
Ejemplo 21	4,8
Ejemplo 22	5,2
Ejemplo 30	7,1
Ejemplo 39	6,5
Ejemplo 43	5,1
Ejemplo 48	8,6
Ejemplo 53	6,5
Ejemplo 79	6,3
Ejemplo 82	3,3

A continuación, se describe el efecto inhibitorio de la fosforilación de la tirosina 15 de Cdc2 de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

30

Ensayo Farmacológico 2 (método para determinar la potencia del fármaco con células (efecto inhibitorio de la fosforilación de la tirosina 15 de Cdc2 (Cdk1)))

a) Reactivos

5 El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo en Morgate; los medios RPMI1640 y DMEM eran de Invitrogen; la camptotecina era de Sigma; la gemcitabina era de Nippon Eli Lilly; el nocodazol y el cóctel inhibidor de proteasa eran de Sigma; el anticuerpo anti-Cdc2 de conejo y el anticuerpo anti-Cdc2 de ratón eran de Santa Cruz Biotechnology; el anticuerpo Cdc2 fosforilado anti-tirosina 15 de conejo y el anticuerpo de IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano picante eran de Cell Signaling Technology; el sustrato de peroxidasa de TMB de reserva Sure Blue era de Kirkegaard and Perry Laboratories.

b) Células

15 Las células de cáncer de pulmón no microcítico humano (NCI-H1299) y las células de cáncer de colon humano (WiDr) se obtuvieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

c) Método de determinación del efecto

20 En el método de uso de células NCI-H1299, las células se suspendieron en un medio de RPMI1640 con FBS al 10 % añadido, y la suspensión celular se aplicó a una placa de plástico procesado Nunclondelta de 96 pocillos (adquirida en Nunc), en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante una noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. La camptotecina se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyó con un medio de RPMI1640 con FBS al 10 % añadido, y a continuación esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 50 µl/pocillo de un modo tal que la concentración final de la camptotecina pudiera ser 200 nM. A continuación, las células se incubaron durante 16 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %. El compuesto de ensayo se diluyó en etapas con DMSO, a continuación se diluyó con RPMI1640 con FBS al 10 % añadido, que contenía nocodazol 4000 nM, y se aplicó a la placa en la que se habían sembrado las células tratadas con camptotecina, en una cantidad de 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, a continuación el cultivo se retiró, y un tampón citolítico se añadió a la placa en una cantidad de 100 µl/pocillo, se agitó a 4 °C durante 2 horas, a continuación se congeló a -80 °C, y se descongeló para dar una solución celular. Cdc2 y Cdc2 fosforilado con tirosina 15 en la solución celular se determinaron a través de un ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA), y la proporción de Cdc2 fosforilado con tirosina 15 con respecto a Cdc2 se calculó para obtener la concentración inhibitoria de un 50 % fosforilación del compuesto de ensayo con respecto a las células (CE₅₀, nM). El tampón citolítico usado en el presente documento es una solución acuosa que contiene Hepes 20 mM (pH 7,5), cloruro sódico 150 mM, etilendiamintetraacetato disódico 1 mM, polioxietileno (10) octilfenil éter al 0,1 %, cóctel inhibidor de proteasa al 1 %, ditiotreitól 1 mM, ortovanadato sódico 2 mM, fluoruro sódico 10 mM y difosfato glicerol de 10 mM. Cdc2 se determinó a través de ELISA como sigue a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de conejo, que se había diluido 200 veces con tampón de carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa Maxisorpimmuno de 96 pocillos (adquirida en Nunc), en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C para fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, esto se lavó tres veces con solución salina fisiológica tamponada con fosfato (PBS), y a esto se le añadió PBS que contenía albúmina de suero bovino al 5 % (5 % de BSA/PBS) en una cantidad de 300 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se lavó de nuevo tres veces con PBS. Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con monolaurato de polioxietileno y sorbitán al 0,05 % y solución salina fisiológica tamponada con Tris-HCl que contenía BSA al 1 % (1 % de BSA/TBS-T) se añadió a esto en una cantidad de 50 µl/pocillo, y la solución celular se añadió a esto en una cantidad de 5 µl/pocillo y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con monolaurato de polioxietileno y sorbitán al 0,05 % y solución salina fisiológica tamponada con Tris-HCl que contenía BSA al 1 % (0,1 % de BSA/TBS-T), y a continuación se añadió a esto una solución de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano que se había diluido 2000 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con un 0,1 % de BSA/TBS-T, a continuación se añadió a esto un sustrato de peroxidasa de TMB de reserva Sure Blue en una cantidad de 100 µl/pocillo, y se dejó para coloración en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, a esto se añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para parar la reacción, y esto se analizó a través de colorimetría. El Cdc2 fosforilado con tirosina 15 se determinó a través de ELISA como sigue a continuación: Una solución de anticuerpo Cdc2 fosforilado con anti-tirosina 15 de conejo, que se había diluido 100 veces con tampón de carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa Maxisorpimmuno de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C para fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, esto se lavó tres veces con PBS, y a esto se le añadió un 5 % de BSA/PBS en una cantidad de 300 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se lavó de nuevo tres veces con PBS. A esto se le añadió una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 50 µl/pocillo, y la solución celular se añadió a esto en una cantidad de 5 µl/pocillo y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con un 1 % de BSA/TBS-T, y a continuación a esto se le añadió una solución de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo, y se mantuvo

de forma estática a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con un 0,1 % de BSA/TBS-T, a continuación se añadió a esto un sustrato de peroxidasa de TMB de reserva Sure Blue en una cantidad de 100 µl/pocillo, y se dejó para coloración en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, a esto se añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para parar la reacción, y esto se analizó a través de colorimetría.

En el método de uso de células WiDr, las células se suspendieron en un medio de DMEM con FBS al 10 % añadido, y la suspensión celular se aplicó a una placa de plástico procesado Nunclondelta de 96 pocillos en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante una noche en CO₂ al 5 %- aire al 95 % a 37 °C. La gemcitabina se disolvió en PBS, y se diluyó con un medio de DMEM con FBS al 10 % añadido, y a continuación esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 50 µl/pocillo de un modo tal que la concentración final de la gemcitabina pudiera ser 100 nM. A continuación, las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %. El compuesto de ensayo se diluyó en etapas con DMSO, a continuación se diluyó con DMEM con FBS al 10 % añadido, que contenía nocodazol 1200 nM, y se aplicó a la placa en las que se habían sembrado las células tratadas con gemcitabina, en una cantidad de 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, a continuación el cultivo se retiró, y un tampón citolítico se añadió a la placa en una cantidad de 100 µl/pocillo, se agitó a 4 °C durante 2 horas, a continuación se congeló a - 80 °C, y se descongeló para dar una solución celular. Cdc2 y Cdc2 fosforilado con tirosina 15 en la solución celular se determinaron a través de ELISA, y la proporción de Cdc2 fosforilado con tirosina 15 con respecto a Cdc2 se calculó para obtener la concentración inhibitoria de un 50 % fosforilación del compuesto de ensayo con respecto a las células (CE₅₀, nM). El Cdc2 se determinó a través de ELISA como sigue a continuación: Una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de conejo, que se había diluido 200 veces con tampón de carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa de plástico Maxisorp de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C para fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, esto se lavó tres veces con PBS, y a esto se le añadió un 5 % de BSA/PBS en una cantidad de 300 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se lavó de nuevo tres veces con PBS. A esto se le añadió una solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con un 1 % BSA/TBS-T en una cantidad de 50 µl/pocillo, y que la solución celular se añadió a esto en una cantidad de 10 µl/pocillo y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con un 1 % de BSA/TBS-T, y a continuación a esto se le añadió una solución de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano picante que se había diluido 2000 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con un 0,1 % de BSA/TBS-T, a continuación se añadió a esto un sustrato de peroxidasa de TMB de reserva Sure Blue en una cantidad de 100 µl/pocillo, y se dejó para coloración en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, a esto se añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para parar la reacción, y esto se analizó a través de colorimetría. El Cdc2 fosforilado con tirosina 15 se determinó a través de ELISA como sigue a continuación: Una solución de anticuerpo Cdc2 fosforilado con anti-tirosina 15 de conejo, que se había diluido 100 veces con tampón de carbonato-bicarbonato 50 mM (pH 9,6), se aplicó a una placa de plástico Maxisorp de 96 pocillos en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C para fijar el anticuerpo en la placa. A continuación, esto se lavó tres veces con PBS, y a esto se le añadió un 5 % de BSA/PBS en una cantidad de 300 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se lavó de nuevo tres veces con PBS. A esto se le añadió solución de anticuerpo anti-Cdc2 de ratón que se había diluido 100 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 50 µl/pocillo, y la solución celular se añadió a esto en una cantidad de 10 µl/pocillo y se mantuvo de forma estática durante una noche a 4 °C. A continuación, esto se lavó tres veces con un 1 % de BSA/TBS-T, y a continuación se añadió a esto una solución de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con peroxidasa de rábano que se había diluido 2000 veces con un 1 % de BSA/TBS-T en una cantidad de 70 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, esto se lavó cinco veces con un 0,1 % de BSA/TBS-T, a continuación se añadió a esto un sustrato de peroxidasa de TMB de reserva Sure Blue en una cantidad de 100 µl/pocillo, y se dejó para coloración en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, a esto se añadió ácido clorhídrico 1 M en una cantidad de 100 µl/pocillo para parar la reacción, y esto se analizó a través de colorimetría.

Como en la Tabla 2 y en la Tabla 3, los compuestos de la invención presentan un efecto inhibitorio de la fosforilación de Cdc2-tirosina 15 excelente con respecto a células de cáncer obtenidas de ser humano (NCI-H1299 y WiDr).

Tabla 2

Compuesto	Efecto Inhibitorio de la Fosforilación de Cdc2-Y15 (H1299, + camptotecina) (CE ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	19
Ejemplo 2	27
Ejemplo 4	28
Ejemplo 5	70

Ejemplo 7	17
Ejemplo 9	24
Ejemplo 10	61
Ejemplo 14	77
Ejemplo 16	50
Ejemplo 17	47
Ejemplo 18	35
Ejemplo 21	11
Ejemplo 22	16
Ejemplo 30	25
Ejemplo 39	37
Ejemplo 43	45
Ejemplo 48	54
Ejemplo 53	59
Ejemplo 82	30

Tabla 3

Compuesto	Efecto Inhibitorio de la Fosforilación de Cdc2-Y15 (WiDr, + gemcitabina) (CE ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	21
Ejemplo 2	46
Ejemplo 7	24

5 A continuación se describe el efecto de escape del punto de control en células de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

Ensayo Farmacológico 3 (método para determinar la potencia del fármaco con células (efecto de escape del punto de control))

10 a) Reactivos

15 El suero bovino fetal (FBS) se obtuvo en Morgate; un medio de DMEM era de Invitrogen; la gemcitabina era de Nippon Eli Lilly; el nocodazol y el de 4',6-diamidino-2-fenilindol eran de Sigma; el anticuerpo de histona H3 anti-fosforilada de conejo era de Upstate; y el anticuerpo de IgG anti-conejo marcado con fluorescencia (Alexa Fluor 488) era de Molecular Probe.

b) Células

20 Las células de cáncer de colon humano (WiDr) se obtuvieron en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

c) Método para realizar la determinación

25 Las células se suspendieron en un medio de DMEM con FBS al 10 % añadido, y la suspensión celular se aplicó a una placa de plástico de 96 pocillos revestida con poli-D-lisina (adquirida en Becton Dickinson) en una cantidad de 2000 células/100 µl/pocillo, en la que las células se incubaron durante una noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C. La gemcitabina se disolvió en solución salina tamponada con fosfato (PBS), y se diluyó con un medio de DMEM con FBS al 10 % añadido, y a continuación esto se aplicó a la placa en la que las células se habían sembrado previamente, en una cantidad de 50 µl/pocillo de un modo tal que la concentración final de la gemcitabina pudiera ser 100 nM. A continuación, las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %.

30 El compuesto de ensayo se diluyó en etapas con dimetilsulfóxido, a continuación se diluyó con DMEM con FBS al 10 % añadido, que contenía nocodazol 200 nM, y se aplicó a la placa en la que se habían cultivado las células tratadas con gemcitabina, en una cantidad de 50 µl/pocillo. Las células se incubaron durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, a continuación el cultivo se retiró, y a éstos le añadió metanol que se había enfriado a -20 °C en una cantidad de 100 µl/pocillo. A continuación, la placa se mantuvo durante una noche a -20 °C para fijar las células

35 en la misma. A continuación, las células fijadas con metanol se lavaron con PBS, y a esto se le añadió PBS que

5 contenía albúmina de suero bovino al 1 % (1 % de BSA/BPS) en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a continuación a esto se le añadió anticuerpo de histona H3 anti-fosforilada de conejo que se había diluido 250 veces con un 1 % de BSA/PBS en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se mantuvo de forma estática a temperatura ambiente durante 90 minutos. A continuación, esto se lavó con PBS, y a esto se le añadió una solución que contenía 4',6-diamidino-2-fenilindol que se había diluido con un 1 % de BSA/PBS para tener una concentración de 10 µg/ml y un anticuerpo IgG anti-conejo marcado con fluorescencia (Alexa Fluor 488) que se había diluido 250 veces en una cantidad de 50 µl/pocillo, y se hizo reaccionar en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 60 minutos. Por último, esto se lavó con PBS, y su intensidad de fluorescencia se determinó para calcular la proporción de las células positivas para histona H3 fosforilada (las células que habían estado en un ciclo de división celular a través de retirada del punto de control). A partir de esto, se obtuvo el 50 % de la concentración de retirada del punto de control con respecto a las células del compuesto de ensayo (CE₅₀, nM).

15 Como en la Tabla 4, el compuesto de la invención presenta un efecto de escape del punto de control excelente con respecto a células de cáncer obtenidas a partir de ser humano (WiDr).

Tabla 4

Compuesto	Efecto de Escape del Punto de Control (WiDr + gemcitabina) (CE ₅₀ , nM)
Ejemplo 1	37

20 Ensayo Farmacológico 4 (efecto inhibitorio del crecimiento tumoral)

25 Las células de cáncer de colon humano WiDr (obtenidas en la ATCC) se implantaron en el área subcutánea del lomo de ratas atímicas F344/N Jcl-rnu. 12 días después del implante, se les administraron 5 mg/kg de gemcitabina (Gemzar, de Eli Lilly) por vía intravenosa; y después de 24 horas, se les administró por vía oral un compuesto de ensayo suspendido en un disolvente (metil celulosa al 0,5 %). Esto se repitió una vez a la semana durante 3 semanas. El volumen del tumor (0,5 x diámetro mayor x (diámetro menor)²) se midió los días 0, 3, 6, 10, 13, 17, 20, 24 y 27 (la primera administración de gemcitabina se realiza el día 0). El volumen tumoral relativo se calculó, basándose en el volumen tumoral en el día 0, al igual que en 1. La tasa de crecimiento tumoral (% de T/C) se obtuvo de acuerdo con las fórmulas que se mencionan a continuación. En el caso en el que el cambio del volumen tumoral desde el día 0 en el grupo de administración del compuesto de ensayo es superior a 0 (> 0):

30 % T/C

= (cambio del volumen tumoral en el grupo de compuesto de ensayo en los días 3, 6, 10, 13, 17, 20, 24 y 27/cambio del volumen tumoral en el grupo de control en los días 3, 6, 10, 13, 17, 20, 24 y 27) x 100.

35 En el caso en el que el cambio del volumen tumoral desde el día 0 en el grupo de administración del compuesto de ensayo es inferior a 0 (< 0):

% T/C

= (cambio del volumen tumoral en el grupo del compuesto de ensayo en los días 3, 6, 10, 13, 17, 20, 24 y 27/cambio del volumen tumoral en el grupo del compuesto de ensayo del día 0) x 100.

Los dos datos del efecto inhibitorio del crecimiento tumoral se muestran en la Tabla 5.

40 Tabla 5

Compuesto	n	% de T/C							
		día 3	día 6	día 10	día 13	día 17	día 20	día 24	día 27
Control	5	100	100	100	100	100	100	100	100
Gemcitabina 5 mg/kg	5	62	67	66	64	57	49	52	54
Gemcitabina + compuesto del Ejemplo 1 15 mg/kg	5	-16	-6	-17	-13	-17	-5	7	13
Compuesto del Ejemplo 1 15 mg/kg	5	107	100	87	91	88	85	83	88
La gemcitabina se administró en los días 0, 7 y 14.									

El compuesto del Ejemplo 1 se administró en los días 1, 8 y 15.

La administración de gemcitabina redujo la tasa de crecimiento tumoral; y, la administración combinada del compuesto de la invención y gemcitabina redujo adicionalmente la tasa de crecimiento tumoral. En el grupo dado de administración combinada de dosis elevada, se observó involución tumoral.

- 5 Como se ha mencionado anteriormente, cuando se combina con cualquier otro agente anticáncer, el compuesto de la invención aumenta el efecto anticáncer del otro agente anticáncer.

Ensayo Farmacológico 5 (método para determinar la potencia del fármaco con células (efecto de sensibilización a la radiación (rayos X)))

- 10 a) Reactivos

El suero bovino fetal (FBS) se obtiene en Morgate; el medio RPMI1640 y el EDTA y tripsina al 0,25 % son de Invitrogen; el kit Cycle Test Plus DNA Reagent es de Becton Dickinson); y el filtro de malla de nailon es de Millipore.

- 15 b) Células

Las células de cáncer de pulmón no microcítico humano (NCI-H1299) se obtienen en la ATCC.

- 20 c) Método de determinación del efecto

Las células NCI-H1299 se suspenden en un medio de RPMI1640 con FBS al 10 % añadido, y la suspensión celular se aplica a una placa de plástico procesado Nunclondelta de 6 pocillos (adquirida en Nunc), en una cantidad de 100000 células/2 ml/pocillo, en la que las células se incuban durante una noche en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C.

- 25 Usando el M-150WE de Softex's, las células se irradian con rayos X de 5000 R, y a continuación se incuban en CO₂ al 5 %-aire al 95 % a 37 °C durante 16 horas. El compuesto de ensayo se diluye con DMSO en etapas, y se aplica a la placa en la que se han sembrado las células tratadas con rayos X, en una cantidad de 2 µl/pocillo. Las células se incuban durante 8 horas a 37 °C en CO₂ al 5 %-aire al 95 %, a continuación se toman muestras del cultivo. Las células que permanecen en la placa se mezclan con un 0,25 % de tripsina añadida a las mismas en una cantidad de 600 µl/pocillo, y a continuación se mantienen de forma estática a temperatura ambiente para que sea una suspensión celular. La suspensión celular y el cultivo de que se han tomado muestras previamente se mezclan, a continuación se centrifuga y el sobrenadante se retira acabando de ese modo la operación de toma de muestras. La muestra se suspende en 1 ml de un tampón del kit Cycle Test Plus DNA Reagent, y se congela y almacena a -80 °C. La muestra almacenada se descongela en un día de ensayo, a continuación se centrifuga para retirar el sobrenadante, esto se suspende en 250 µl de la solución A del kit Cycle Test Plus, a continuación se deja de forma estática a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 10 minutos, y a continuación a esto se le añaden 150 µl de la solución B del kit, a continuación se deja de forma estática a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 10 minutos. A continuación, a esto se le añaden 150 µl de la solución C del kit, se mantiene de forma estática a 4 °C durante 10 minutos, y a continuación se filtra a través del filtro de malla de nailon, acabando de ese modo la coloración de ADN. Usando el FACS Calibur de Becton Dickinson, la cantidad de ADN de la célula se cuantifica de acuerdo con un método de FACS, y se determina la proporción de las células con fragmentación de ADN.

- 45 Como se ha mencionado anteriormente, se puede determinar el efecto de inducción de la fragmentación de ADN excelente del compuesto de la invención con respecto a las células de cáncer obtenidas a partir de ser humano (NCI-H1299), y por lo tanto se puede determinar el efecto de sensibilización a rayos X del compuesto de la invención.

- 50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía oral o por vía parenteral, y a continuación se pueden formular en preparaciones adecuadas para tales modos de administración, los compuestos se pueden usar como composiciones farmacéuticas y agentes anticáncer.

- 55 El término "cáncer", se refiere en la presente descripción incluye diversos sarcomas y carcinomas e incluye cáncer sólido y cáncer hematopoyético. El cáncer sólido, como se denomina en el presente documento, incluye, por ejemplo, tumor cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar/conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovarios, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal/uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, tumor de Wilms, cáncer de piel, melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas. Por otro lado, el cáncer hematopoyético incluye, por ejemplo, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, policitemia vera, linfoma maligno, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

- 65 La expresión "tratamiento de cáncer", como se denomina en la presente descripción, significa que un agente anticáncer se administra a un caso de cáncer para inhibir el crecimiento de las células cancerosas en el caso. Preferentemente, el tratamiento da como resultado la regresión del crecimiento del cáncer, o es decir, reduce el

tamaño de un cáncer detectable. Más preferentemente, el tratamiento da como resultado la desaparición completa del cáncer.

5 Se espera que los compuestos de la invención sean eficaces especialmente para cáncer sólido humano. El cáncer sólido humano incluye, por ejemplo, cáncer cerebral, cáncer cervicocerebral, cáncer de esófago, cáncer de tiroides, cáncer microcítico, cáncer no microcítico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vesícula biliar/conductos biliares, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de ovarios, coriocarcinoma, cáncer del cuerpo uterino, cáncer uterocervical, cáncer de pelvis renal/uréter, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de testículos, cáncer fetal, cáncer de Wilms, cáncer de piel,
10 melanoma maligno, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de Ewing, sarcoma de partes blandas, leucemia aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica, linfoma de Hodgkin.

La composición farmacéutica y el agente anticáncer de la invención pueden contener un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En el presente documento, el "vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable"
15 significa excipientes [por ejemplo, grasas, cera de abejas, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc.]; agua (por ejemplo, agua destilada, en particular agua destilada para inyección, etc.), solución salina fisiológica, alcohol (por ejemplo, etanol), glicerol, polioles, solución acuosa de glucosa, manitol, aceites vegetales, etc.); aditivos [por ejemplo, agente de extensión, agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente humectante, estabilizante, emulgente, dispersante, conservante, edulcorante, colorante, agente de condimento o
20 aromatizante, agente de concentración, diluyente, sustancia tampón, agente disolvente o solubilizante, agente químico para conseguir efecto de almacenamiento, sal para modificar la presión osmótica, agente de revestimiento o antioxidante], y similares.

Con respecto a cada preparación de la composición farmacéutica y agente anticáncer de la invención, se pueden
25 seleccionar diversas formas de preparación, y los ejemplos de las mismas incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos o líquidos, o preparaciones parenterales líquidas esterilizadas tales como soluciones o suspensiones, supositorios, pomadas y similares.

Las preparaciones sólidas se pueden preparar en las formas de comprimido, cápsula, gránulo y polvo sin ningún
30 aditivo, o se pueden preparar usando vehículos (aditivos) apropiados. Los ejemplos de tales vehículos (aditivos) pueden incluir sacáridos tales como lactosa o glucosa; almidón de maíz, trigo o arroz; ácidos grasos tales como ácido esteárico; sales inorgánicas tales como metasilicato aluminato de magnesio o fosfato cálcico anhidro; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona o polialquilenglicol; alcoholes tales como alcohol estearílico o alcohol bencílico; derivados de celulosa sintética tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, etilcelulosa o
35 hidroxipropilmetilcelulosa; y otros aditivos usados convencionalmente tales como gelatina, talco, aceite vegetal y goma arábiga.

Estas preparaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos por lo general pueden contener,
40 por ejemplo, de un 0,1 a un 100 % en peso, y preferentemente de un 5 a un 98 % en peso, del compuesto de la Fórmula (I) mencionada anteriormente como un principio activo, basándose en el peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas se producen en las formas de suspensión, jarabe, inyección e infusión por goteo (fluido
45 intravenoso) usando aditivos apropiados que se usan convencionalmente en preparaciones líquidas, tales como agua, alcohol o un aceite de origen vegetal tales como aceite de soja, aceite de cacahuete y aceite de sésamo.

En particular, cuando la preparación se administra por vía parenteral en una forma de inyección intramuscular,
inyección intravenosa o inyección subcutánea, el disolvente o diluyente apropiado a modo de ejemplo puede ser
50 agua destilada para inyección, una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína (para inyección intramuscular), solución salina fisiológica, solución acuosa de glucosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, líquido para inyección intravenosa (por ejemplo, una solución acuosa de ácido cítrico, citrato de sodio y similares) o una solución electrolítica (para infusión intravenosa por goteo e inyección intravenosa) o una solución mixta de los mismos.

La inyección de este tipo puede estar en forma de una solución previamente disuelta, en forma de polvo *per se* o
55 polvo asociado con un vehículo (aditivo) adecuado que se disuelve en el momento de su uso. El líquido de inyección puede contener, por ejemplo, de un 0,1 a un 10 % en peso de un principio activo basándose en el peso total de la preparación.

Las preparaciones líquidas tales como suspensión o jarabe para administración oral pueden contener de un 0,1 a un
60 10 % en peso de un principio activo basándose en el peso total de la preparación.

La preparación puede ser preparada por una persona con una experiencia habitual en la materia de acuerdo con
métodos convencionales o técnicas comunes. Por ejemplo, una preparación se puede realizar, si la preparación es
65 una preparación oral, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con una cantidad apropiada de lactosa y rellenando esta mezcla en cápsulas de gelatina dura que son adecuadas para administración oral. Por otro lado, la preparación se puede realizar, si la preparación que contiene el compuesto de la invención es una inyección, por ejemplo, mezclando una cantidad apropiada del compuesto de la invención con

una cantidad apropiada de solución salina fisiológica al 0,9 % y llenando esta mezcla en viales para inyección.

Los compuestos de la invención se pueden usar, opcionalmente combinados con cualquier otro agente útil para el tratamiento de diversos cánceres o con radioterapia. Los ingredientes individuales para una combinación de este tipo se pueden administrar en diferentes momentos o al mismo tiempo como preparaciones divididas o una preparación durante el periodo de tratamiento. El alcance de la combinación del compuesto de la invención y cualquier otro agente útil para las enfermedades mencionadas anteriormente debería incluir, en principio, cualquier combinación de los mismos con cualquier agente farmacéutico útil para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La terapia de radiación por sí misma significa un método habitual en el campo del tratamiento del cáncer. Para la terapia de la radiación, se pueden usar varias radiaciones tales como rayos X, rayos γ , rayo de neutrones, haz de electrones, haz de protones; y fuentes de radiación. En una terapia de radiación más popular, se usa un acelerador lineal para irradiación con radiaciones externas, rayos γ .

Los compuestos de la invención se pueden combinar con terapia de radiación para aumentar el efecto terapéutico en la terapia de radiación; y por lo tanto los compuestos pueden ser útiles como sensibilizadores de radiación en el campo del tratamiento del cáncer.

Otro aspecto de los compuestos de la invención es que los compuestos también son útiles como un sensibilizador para cualquier otro agente anticáncer en el campo del tratamiento del cáncer.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con terapia de radiación y/o se pueden combinar con cualquier otro agente anticáncer que se describe a continuación en su uso para el tratamiento del cáncer.

El "sensibilizador" para terapia de radiación o agente anticáncer, como se denomina en el presente documento, pretende indicar un agente médico que, cuando se usa en combinación con terapia de radiación y/o quimioterapia con un agente anticáncer, puede aumentar de forma aditiva o sinérgica el efecto terapéutico de esa terapia de radiación y/o quimioterapia.

Los agentes que formen parte de las preparaciones combinadas en la invención pueden tener cualquier forma seleccionada en cualquier manera y se pueden producir de la misma manera que para las preparaciones mencionadas anteriormente. Cualquier experto en la materia puede producir fácilmente el agente combinado que comprende el compuesto de la invención y algún otro agente anticáncer de acuerdo con métodos habituales o técnicas convencionales.

La combinación mencionada anteriormente no solamente incluye las composiciones de la invención que contienen otra sustancia activa, sino también las que contienen dos o más sustancias activas. Hay muchos ejemplos de la combinación de la composición de la invención y dos o más sustancias activas seleccionadas entre los remedios para las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los agentes a combinar con las composiciones incluyen, por ejemplo, un agente anticáncer seleccionado entre el grupo que consiste en agentes de alquilación anticáncer, antimetabolitos anticáncer, antibióticos anticáncer, agentes anticáncer de origen vegetal, compuestos de coordinación de platino anticáncer, derivados de camptotecina anticáncer, inhibidores de tirosina quinasa anticáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes anticáncer así como sal o sales o éster o ésteres de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "agente de alquilación anticáncer", como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un agente de alquilación que tiene actividad anticáncer, y en el presente documento la expresión "agente de alquilación" por lo general significa un agente que da un grupo alquilo en la reacción de alquilación en la que un átomo de hidrógeno de un compuesto orgánico está sustituido con un grupo alquilo. La expresión "agente de alquilación anticáncer" se puede usar a modo de ejemplo mediante N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuaona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida o carmustina.

La expresión "antimetabolito anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa un antimetabolito que tiene actividad anticáncer, y en el presente documento el término "antimetabolito" incluye, en un sentido amplio, sustancias que alteran el metabolismo normal y sustancias que inhiben el sistema de transferencia de electrones para prevenir la producción de productos intermedios ricos en energía, debido a sus similitudes estructurales o funcionales con los metabolitos que son importantes para los organismos vivos (tales como vitaminas, coenzimas, aminoácidos y sacáridos). La expresión "antimetabolitos anticáncer" se puede usar a modo de ejemplo mediante metotrexato, ribósido de 6-mercaptapurina, mercaptapurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina o pemetrexed disódico y son preferentes citarabina, gemcitabina y similares.

El término "antibiótico anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa un antibiótico que tiene actividad anticáncer, y en el presente documento el "antibiótico" incluye sustancias que son producidas por microorganismos e inhiben el crecimiento celular y otras funciones de microorganismos y de otros de organismos vivos. La expresión "antibiótico anticáncer" se puede usar a modo de ejemplo mediante actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomycin, mitomicina C, aclarrubicina, pirarrubicina, epirubicina, zinostatina, estimalámero, idarrubicina, sirolimus o valrubicina, y son preferentes doxorubicina, mitomicina C y similares.

La expresión "agente anticáncer de origen vegetal", como se usa en la memoria descriptiva, incluye compuestos que tienen actividades anticáncer que se obtienen a partir de plantas, o compuestos preparados mediante la aplicación de modificación química a los compuestos mencionados anteriormente. La expresión "agente anticáncer de origen vegetal" se puede usar a modo de ejemplo mediante vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina, y son preferentes etopósido y similares.

La expresión "derivado de camptotecina anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa compuestos que están relacionados estructuralmente con la camptotecina e inhiben el crecimiento de células cancerosas, incluyendo la camptotecina *per se*. La expresión "derivado de camptotecina anticáncer" no se limita en particular a, pero se puede usar a modo de ejemplo mediante, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, topotecán, irinotecán o 9-aminocamptotecina, con camptotecina siendo preferente. Además, el irinotecán se metaboliza *in vivo* y presenta un efecto anticáncer al igual que SN-38. Se cree que el mecanismo de acción y la actividad de los derivados de camptotecina son virtualmente los mismos que los de la camptotecina (por ejemplo, Nitta, *et al.*, Gan to Kagaku Ryoho, 14, 850-857 (1987)).

La expresión "compuesto de coordinación de platino anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa un compuesto de coordinación de platino que tiene actividad anticáncer, y en el presente documento la expresión "compuesto de coordinación de platino" significa un compuesto de coordinación de platino que proporciona platino en forma iónica. Los compuestos de platino preferentes incluyen cisplatino; ión cis-diamino-diaquaplatino (II); cloruro de cloro(dietilentriamina)-platino (II); dicloro(etilendiamina)-platino (II); diamino(1,1-ciclobutandicarboxilato) platino (II) (carboplatino); espiroplatino; ioproplatino; diamino(2-etil-malonato)platino (II); etilendiaminamalonatoplatino (II); aqua(1,2-diaminodiciclohexano)sulfatoplatino (II); aqua(1,2-diaminodiciclohexano)malonatoplatino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)malonatoplatino (II); (4-carboxifalato)(1,2-diaminodiciclohexano) platino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)-(isocitrato)platino (II); (1,2-diaminodiciclohexano)oxalatoplatino (II); omaplatino; tetraplatino; carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino, y es preferente carboplatino o cisplatino. Además, se conocen otros compuestos de coordinación de platino anticáncer que se mencionan en la memoria descriptiva y están disponibles en el mercado y/o los puede producir una persona con una experiencia habitual en la materia mediante técnicas convencionales.

La expresión "inhibidor de tirosina quinasa anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa un inhibidor de tirosina quinasa que tiene actividad anticáncer, y en el presente documento la expresión "inhibidor de tirosina quinasa" significa una sustancia química que inhiben la "tirosina quinasa" que transfiere un grupo γ -fosfato de ATP a un grupo hidroxilo de una tirosina específica en la proteína. La expresión "inhibidor de tirosina quinasa anticáncer" se puede usar a modo de ejemplo mediante gefitinib, imatinib o erlotinib.

La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en la memoria descriptiva, que también se conoce como anticuerpo clonal individual, significa un anticuerpo producido por una célula que produce anticuerpos monoclonales, y los ejemplos del mismo incluyen cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab.

El término "interferón", como se usa en la memoria descriptiva, significa un interferón que tiene actividad anticáncer, y es una glicoproteína que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 que es producido y secretado por la mayoría de las células animales después de la infección viral. No solo tiene el efecto de inhibir el crecimiento viral, sino también diversos mecanismos efectores inmunitarios que incluyen la inhibición del crecimiento de células (en particular, células tumorales) y el aumento de la actividad de linfocitos citolíticos naturales, de modo que se designa como un tipo de citoquina. Los ejemplos de "interferón" incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1.

La expresión "modificador de la respuesta biológica", como se usa en la memoria descriptiva, es el denominado modificador de la respuesta biológica o BRM y por lo general es el término genérico para sustancias o fármacos para modificar los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigir las para que sean útiles para un individuo frente a tumor, infección u otras enfermedades. Los ejemplos del "modificador de la respuesta biológica" incluyen krestina, lentinano, sizofirán, picibanilo y ubenimex.

La expresión "otro agente anticáncer", como se usa en la memoria descriptiva, significa un agente anticáncer que no pertenece a ninguno de los agentes descritos anteriormente que tienen actividades anticáncer. Los ejemplos del "otro agente anticáncer" incluyen mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbeopetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileuquina difitox, aldesleuquina, tirotopina alfa, trióxido de arsénico,

bortezomib, capecitabina, y goserelina.

Las expresiones que se han descrito anteriormente, "agente de alquilación anticáncer", "antimetabolito anticáncer", "antibiótico anticáncer", "agente anticáncer de origen vegetal", "compuesto de coordinación de platino anticáncer", "derivado de camptotecina anticáncer", "inhibidor de la tirosina quinasa anticáncer", "anticuerpo monoclonal", "interferón", "modificador de la respuesta biológica" y "otro agente anticáncer", se conocen bien y están disponibles en el mercado o las puede producir una persona experta en la materia mediante métodos conocidos *n per se* o mediante métodos bien conocidos o convencionales. El proceso para la preparación de gefitinib se describe, por ejemplo, en el documento USP N.º 5.770.599; el proceso para la preparación de cetuximab se describe, por ejemplo, en el documento WO 96/40210; el proceso para la preparación de bevacizumab se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/10202; el proceso para la preparación de oxaliplatino se describe, por ejemplo, en los documentos USP N.ºs 5.420.319 y 5.959.133; el proceso para la preparación de gemcitabina se describe, por ejemplo, en los documentos USP N.ºs 5.434.254 y 5.223.608; y el proceso para la preparación de camptotecina se describe en los documentos USP N.ºs 5.162.532, 5.247.089, 5.191.082, 5.200.524, 5.243.050 y 5.321.140; el proceso para la preparación de irinotecán se describe, por ejemplo, en USP No. 4.604.463; el proceso para la preparación de topotecán se describe, por ejemplo, en el documento USP N.º 5.734.056; el proceso para la preparación de temozolomida se describe, por ejemplo, en el documento JP-B N.º 4-5029; y el proceso para la preparación de rituximab se describe, por ejemplo, en el documento JP-B N.º 2-503143.

Los agentes de alquilación anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: N-óxido de mostaza de nitrógeno de Mitsubishi Pharma Corp. como Nitromin (nombre comercial); ciclofosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Endoxan (nombre comercial); ifosfamida de Shionogi & Co., Ltd. como Ifomide (nombre comercial); melfalán de GlaxoSmithKline Corp. como Alkeran (nombre comercial); busulfán de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Mablin (nombre comercial); mitobronitol de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Myebrol (nombre comercial); carbocuaona de Sankyo Co., Ltd. como Esquinon (nombre comercial); tiotepa de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Tespamin (nombre comercial); ranimustina de Mitsubishi Pharma Corp. como Cymerin (nombre comercial); nimustina de Sankyo Co., Ltd. como Nidran (nombre comercial); temozolomida de Schering Corp. como Temodar (nombre comercial); y carmustina de Guilford Pharmaceuticals Inc. como Gliadel Wafer (nombre comercial).

Los antimetabolitos anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: metotrexato de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Metotrexato (nombre comercial); ribósido de 6-mercaptopurina de Aventis Corp. como Thioinosin (nombre comercial); mercaptopurina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leukerin (nombre comercial); 5-fluorouracilo de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como 5-FU (nombre comercial); Tegafur de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como Futraful (nombre comercial); doxifluridina de Nippon Roche Co., Ltd. como Furutulon (nombre comercial); carmofur de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Yamafur (nombre comercial); citarabina de Nippon Shinyaku Co., Ltd. como Cylocide (nombre comercial); ocfosfato de citarabina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Strasid (nombre comercial); encitabina de Asahi Kasei Corp. como Sanrabin (nombre comercial); S-1 de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. como TS-1 (nombre comercial); gemcitabina de Eli Lilly & Co. como Gemzar (nombre comercial); fludarabina de Nippon Schering Co., Ltd. como Fludara (nombre comercial); y pemetrexed disódico de Eli Lilly & Co. como Alimta (nombre comercial).

Los antibióticos anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: actinomicina D de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. como Cosmegen (nombre comercial); doxorubicina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Adriacin (nombre comercial); daunorubicina de Meiji Seika Kaisha Ltd. como Daunomicina; neocarzinostatina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Neocarzinostatina (nombre comercial); bleomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bleo (nombre comercial); pepomicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pepro (nombre comercial); mitomicina C de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Mitomicina (nombre comercial); aclarrubicina de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Aclacinon (nombre comercial); pirarubicina de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Pinorubicina (nombre comercial); epirubicina de Pharmacia Corp. como Farmorubicina (nombre comercial); zinostatina estimalámero de Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. como Smancs (nombre comercial); idarubicina de Pharmacia Corp. como Idamicina (nombre comercial); sirolimus de Wyeth Corp. como Rapamune (nombre comercial); y valrubicina de Anthra Pharmaceuticals Inc. como Valstar (nombre comercial).

Los agentes de origen vegetal anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: vincristina de Shionogi & Co., Ltd. como Oncovin (nombre comercial); vinblastina de Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd. como Vinblastina (nombre comercial); vindesina de Shionogi & Co., Ltd. como Fildesin (nombre comercial); etopósido de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Lastet (nombre comercial); sobuzoxano de Zenyaku Kogyo Co., Ltd. como Perazolin (nombre comercial); docetaxel de Aventis Corp. como Taxotere (nombre comercial); paclitaxel de Bristol-Myers Squibb Co. como Taxol (nombre comercial); y vinorelbina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Navelbine (nombre comercial).

Los compuestos de coordinación del platino anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: cisplatino de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Randa (nombre comercial); carboplatino de Bristol-Myers Squibb Co. como Paraplatino (nombre comercial); nedaplatino de Shionogi & Co., Ltd. como Aqupla (nombre comercial); y oxaliplatino de Sanofi-Synthelabo Co. como Eloxatin (nombre comercial).

Los derivados de camptotecina anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: irinotecán de Yakult Honsha Co., Ltd. como Campto (nombre comercial); topotecán de GlaxoSmithKline Corp. como Hycamtin (nombre comercial); y camptotecina de Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A.

Los inhibidores de tirosina quinasa anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: gefitinib de AstraZeneca Corp. como Iressa (nombre comercial); imatinib de Novartis AG como Gleevec (nombre comercial); y erlotinib de OSI Pharmaceuticals Inc. como Tarceva (nombre comercial).

Los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: cetuximab de Bristol-Myers Squibb Co. como Erbitux (nombre comercial); bevacizumab de Genentech, Inc. como Avastin (nombre comercial); rituximab de Biogen Idec Inc. como Rituxan (nombre comercial); alemtuzumab de Berlex Inc. como Campath (nombre comercial); y trastuzumab de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Herceptin (nombre comercial).

Los interferones mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: interferón α de Sumitomo Pharmaceutical Co., Ltd. como Sumiferón (nombre comercial); interferón α -2a de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Canferón-A (nombre comercial); interferón α -2b de Schering-Plough Corp. como Intrón A (nombre comercial); interferón β de Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. como IFN β (nombre comercial); interferón γ -1a de Shionogi & Co., Ltd. como Imunomax- γ (nombre comercial); e interferón γ -n1 de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. como Ogamma (nombre comercial).

Los modificadores de la respuesta biológica mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: krestina de Sankyo Co., Ltd. como Krestin (nombre comercial); lentinano de Aventis Corp. como Lentinan (nombre comercial); sizofirán de Kaken Seiyaku Co., Ltd. como Sonifiran (nombre comercial); picibanil de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. como Picibanil (nombre comercial); y ubenimex de Nippon Kayaku Co., Ltd. como Bestatin (nombre comercial).

Los otros agentes anticáncer mencionados anteriormente están disponibles en el mercado, como se ejemplifica con los que siguen a continuación: mitoxantrona de Wyeth Lederle Japan, Ltd. como Novantrone (nombre comercial); L-asparaginasa de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Leunase (nombre comercial); procarbazona de Nippon Roche Co., Ltd. como Natulan (nombre comercial); dacarbazina de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. como Dacarbazina (nombre comercial); hidroxycarbamida de Bristol-Myers Squibb Co. como Hydrea (nombre comercial); pentostatina de Kagaku Oyobi Kessei Ryoho Kenkyusho como Coforin (nombre comercial); tretinoína de Nippon Roche Co., Ltd. As Vesanoid (nombre comercial); alefacept de Biogen Idec Inc. como Amevive (nombre comercial); darbepoetina alfa de Amgen Inc. como Aranesp (nombre comercial); anastrozol de AstraZeneca Corp. como Arimidex (nombre comercial); exemestano de Pfizer Inc. como Aromasin (nombre comercial); bicalutamida de AstraZeneca Corp. como Casodex (nombre comercial); leuprorelina de Takeda Pharmaceutical Co., Ltd. como Leuplin (nombre comercial); flutamida de Schering-Plough Corp. como Eulexin (nombre comercial); fulvestrant de AstraZeneca Corp. como Faslodex (nombre comercial); pegaptanib octasódico de Gilead Sciences, Inc. como Macugen (nombre comercial); denileuquina difitox de Ligand Pharmaceuticals Inc. como Ontak (nombre comercial); aldesleuquina de Chiron Corp. como Proleuquina (nombre comercial); tiotropina alfa de Genzyme Corp. como Thyrogen (nombre comercial); trióxido de arsénico de Cell Therapeutics, Inc. como Trisenox (nombre comercial); bortezomib de Millennium Pharmaceuticals, Inc. como Velcade (nombre comercial); capecitabina de Hoffmann-La Roche, Ltd. como Xeloda (nombre comercial); y goserelina de AstraZeneca Corp. como Zoladex (nombre comercial).

La invención también significa un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica preferente puede variar de acuerdo con, por ejemplo, la vía de administración del compuesto de la invención, el tipo del compuesto de la invención usado, y la forma de dosificación del compuesto de la invención usado; el tipo, vía de administración y forma de dosificación del otro agente anticáncer usado en combinación; y el tipo de células a tratar, la afección del paciente, y similares. El tratamiento óptimo en las condiciones dadas no puede determinar una persona experta en la materia, basándose en la unidad terapéutica convencional establecida y/o basándose en el contenido de la presente memoria descriptiva.

En el proceso de acuerdo con la invención, la unidad terapéutica para el compuesto de la invención puede variar de acuerdo con, de forma específica, el tipo de compuesto usado, el tipo de composición compuesta, frecuencia de aplicación y el sitio específico a tratar, gravedad de la enfermedad, edad del paciente, diagnóstico del doctor, el tipo

de cáncer, o similares. Sin embargo, como una referencia a modo de ejemplo, la dosis diaria para un adulto puede estar dentro de un intervalo, por ejemplo, de 1 a 1000 mg en el caso de administración oral. En el caso de administración parenteral, preferentemente administración intravenosa, y más preferentemente infusión intravenosa por goteo, la dosis diaria puede estar dentro de un intervalo, por ejemplo, de 1 a 100 mg/m² (área de superficie corporal). En el presente documento en el caso de infusión intravenosa por goteo, la administración se puede realizar de forma continua, por ejemplo, de 1 a 48 horas. Además, la frecuencia de administración puede variar dependiendo del método de administración y de los síntomas, pero es, por ejemplo, de una a cinco veces al día. De forma alternativa, en el método de administración también se puede usar la administración intermitente periódica tal como la administración en días alternos, administración cada dos días o similares. El periodo de retirada de la medicación en el caso de la administración parental es, por ejemplo, de una a seis semanas.

Aunque la unidad terapéutica para el otro agente anticáncer usado en combinación con el compuesto de la invención no está limitada en particular, la misma se puede determinar, si fuera necesario, por los expertos en la materia de acuerdo con bibliografías conocidas. Los ejemplos pueden ser los que siguen a continuación.

La unidad terapéutica de 5-fluorouracilo (5-FU) es tal que, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 200 a 300 mg al día de una a tres veces de forma consecutiva, y en el caso de inyección, por ejemplo, se administran de 5 a 15 mg/kg por día una vez al día durante los primeros 5 días consecutivos mediante inyección intravenosa o infusión por goteo intravenosa y a continuación se administran de 5 a 7,5 mg/kg una vez al día en días alternos mediante inyección intravenosa o infusión intravenosa por goteo (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada).

La unidad terapéutica de S-1 (Tegafur, Gimestat y Ostat potasio) es tal que, por ejemplo, la dosis inicial (dosis única) se establece para la siguiente cantidad convencional de acuerdo con el área de superficie corporal y se administra por vía oral dos veces al día, después del desayuno y después de la cena, durante 28 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación durante 14 días. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La cantidad convencional inicial por unidad de área de superficie corporal (Tegafur equivalente) es 40 mg en una administración para un área inferior a 1,25 m²; 50 mg en una administración para un área de 1,25 m² a inferior a 1,5 m²; 60 mg en una administración para un área de 1,5 m² o superior. Esta dosis se aumenta o disminuye de forma apropiada dependiendo de la afección del paciente.

La unidad terapéutica para gemcitabina es, por ejemplo, 1 g como gemcitabina/m² en una administración, que se administra mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 30 minutos, y una administración a la semana que continúa durante 3 semanas, seguido de retirada de la medicación en la cuarta semana. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis se reduce de forma apropiada de acuerdo con la edad, síntomas o desarrollo de efectos secundarios.

La unidad terapéutica para doxorrubicina (por ejemplo, clorhidrato de doxorrubicina) es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 10 mg (0,2 mg/kg) (título) una vez al día mediante una sola administración intravenosa durante 4 a 6 días consecutivos, seguido de retirada de la medicación de 7 a 10 días. Esto se establece como un ciclo de administración que se repite dos o tres veces. En el presente documento, la dosis total es preferentemente de 500 mg (título)/m² (área de superficie corporal) o menos, y se puede aumentar o disminuir de forma apropiada dentro del intervalo.

La unidad terapéutica para etopósido es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran de 60 a 100 mg/m² (área de superficie corporal) al día durante 5 días consecutivos, seguido por retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. Mientras tanto, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 175 a 200 mg al día durante 5 días consecutivos, seguido por retirada de la medicación durante tres semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

La unidad terapéutica para docetaxel (hidrato de docetaxel) es tal que, por ejemplo, se administran 60 mg como docetaxel/m² (área de superficie corporal) una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 1 hora o superior en un intervalo de 3 a 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada).

La unidad terapéutica de paclitaxel es tal que, por ejemplo, se administran 210 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 3 horas, seguido de retirada de la medicación durante al menos 3 semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite. La dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada.

La unidad terapéutica para cisplatino es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 50 a 70 mg/m² (área de superficie corporal) una vez al día, seguido por retirada de la medicación durante 3 semanas o un periodo superior (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.

- La unidad terapéutica para carboplatino es tal que, por ejemplo, se administran de 300 a 400 mg/m² una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante un periodo de 30 minutos o un periodo superior, seguido de retirada de la medicación durante al menos 4 semanas (la dosis se puede aumentar o disminuir de forma apropiada). Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.
- 5
- La unidad terapéutica para oxaliplatino es tal que se administran 85 mg/m² una vez al día mediante inyección intravenosa, seguido de retirada de la medicación durante dos semanas. Esto se establece como un ciclo de administración, que se repite.
- 10
- La unidad terapéutica para irinotecán (por ejemplo, clorhidrato de irinotecán) es tal que, por ejemplo, se administran 100 mg/m² una vez al día mediante by infusión intravenosa por goteo durante 3 o 4 veces en un intervalo de una semana, seguido de retirada de la medicación durante al menos dos semanas.
- 15
- La unidad terapéutica para toptotecán es tal que, por ejemplo, se administran 1,5 mg/m² una vez al día mediante infusión intravenosa por goteo durante 5 días, seguido de retirada de la medicación durante al menos 3 semanas.
- 20
- La unidad terapéutica para ciclofosfamida es tal que, por ejemplo, en el caso de inyección intravenosa, se administran 100 mg una vez al día mediante inyección intravenosa durante días consecutivos. Si el paciente no puede tolerar, la dosis diaria se puede aumentar a 200 mg. Las dosis totales de 3.000 a 8.000 mg, que se puede aumentar o disminuir de forma apropiada. Si fuera necesario, se puede inyectar o infundir por vía intramuscular, por vía intratorácica o por vía intratumoral. Por otro lado, en el caso de administración oral, por ejemplo, se administran de 100 a 200 mg al día. BAN-ONC-0223 Modificado en diciembre de 2015
- 25
- La unidad terapéutica para gefitinib es tal que se administran 250 mg por vía oral una vez al día.
- 30
- La unidad terapéutica para cetuximab es tal que, por ejemplo, se administran 400 mg/m² el primer día mediante infusión intravenosa por goteo, que a continuación se administran 250 mg/m² cada semana mediante infusión intravenosa por goteo.
- 35
- La unidad terapéutica para bevacizumab es tal que, por ejemplo, se administran 3 mg/kg cada semana mediante infusión intravenosa por goteo.
- 40
- La unidad terapéutica para trastuzumab es tal que, por ejemplo, por lo general para un adulto, una vez al día, se administran 4 mg de trastuzumab/kg (peso corporal) inicialmente, seguido de infusión intravenosa por goteo de 2 mg/kg durante un periodo de 90 minutos o un periodo de tiempo superior cada semana desde la segunda administración.
- 45
- La unidad terapéutica para exemestano es tal que, por ejemplo, por lo general para un adulto, se administran 25 mg por vía oral una vez al día después de la comida.
- 50
- La unidad terapéutica para leuprorelina (por ejemplo, acetato de leuprorelina) es tal que, por ejemplo, por lo general para un adulto, se administran 11,25 mg por vía subcutánea una vez en 12 semanas.
- 55
- La unidad terapéutica para imatinib es tal que, por ejemplo, por lo general para un adulto en la fase crónica de leucemia mielógena crónica, se administran 400 mg por vía oral una vez al día después de la comida.
- 60
- La unidad terapéutica para una combinación de 5-FU y leucovorina es tal que, por ejemplo, se administran 425 mg/m² de 5-FU y 200 mg/m² de leucovorina desde el primer día hasta el quinto día mediante infusión intravenosa por goteo y este ciclo se repite en un intervalo de 4 semanas.
- 65
- La invención se describe más concretamente con referencia a los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Producción, que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención.
- En la cromatografía en fase fina en los Ejemplos y Ejemplos de Producción, se usó Gel de Sílice₆₀F₂₅₄ (Merck) para la placa y se usó un detector UV para la detección. Se usó Wakogel™ C-300 o C-200 (Wako Pure Chemical Industries) o NH (Fuji Silysia Chemical) para gel de sílice en columna. En la espectrometría de EM, se usó JMS-SX102A (JEOL) o QUATTROII (Micromass). En la espectrometría de RMN, se usó dimetilsulfóxido como patrón interno en una solución de dimetilsulfóxido pesado; se usó un espectrómetro de Gemini-300 (300 MHz; Varian), VXR-300 (300 MHz; Varian), Mercury 400 (400 MHz; Varian) o Inova 400 (400 MHz; Varian); y todos los valores de δ están en ppm.
- A continuación se mencionan los significados de las abreviaturas en los Ejemplos de Producción y en los Ejemplos.
- Solamente los compuestos que se encuentran las reivindicaciones forman parte de la invención. s: singlete
d: doblete
dd: doblete de dobletes

t: triplete

dt: doblete de tripletes

c: cuádruplete

m: múltiplete

5 a: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hercios

DMSO-d₆: dimetilsulfóxido pesado

CDCl₃: cloroformo pesado

10 CD₃OD: metanol pesado

BH₃-DMS: complejo de borano-sulfuro de dimetilo

Bu₄NHSO₄: hidrogenosulfato de tetrabutilamonio

Boc: terc-butoxicarbonilo

Hf(OTf)₄: trifluorometanosulfonato de hafnio

15 MTBE: *terc*-butil metil éter

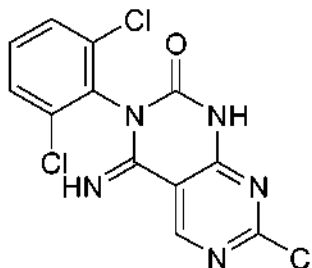
Tf: trifluorometanosulfonilo

pTs: p-toluenosulfonilo

TBS: terc-butildimetilsililo

20 Ejemplo de Producción 1

Producción de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



25

Se añadieron 1,12 g de hidruro sódico a una solución de N,N-dimetilformamida (35 ml) de 3,0 g de 4-amino-2-cloropirimidina-5-carbonitrilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 4,38 g de isocianato de 2,6-diclorofenilo se añadió al líquido de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, y la fase orgánica se separó. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El sólido precipitado se solidificó con un disolvente mixto de metanol/acetato de etilo y se recogió a través de filtración para obtener 3,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

30

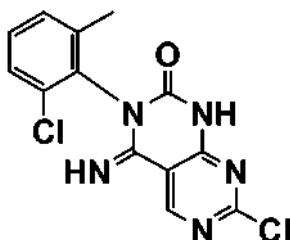
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,33 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,2 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 342.

35

Ejemplo de Producción 2

Producción de 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



40

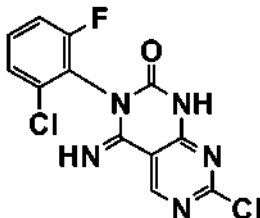
Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 1, para el que, sin embargo, se usaron 298 mg de isocianato de 2-cloro-6-metilfenilo en lugar del isocianato de 2,6-diclorofenilo usado en el Ejemplo de Producción 1.

45

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 322.

Ejemplo de Producción 3

Producción de 7-cloro-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



5

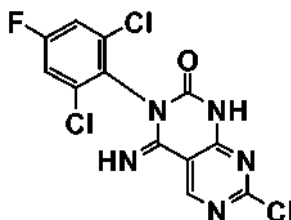
Se obtuvieron 520 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 1, para el que, sin embargo, se usaron 589 mg de isocianato de 2-cloro-6-fluorofenilo, que se había preparado a partir de 2-cloro-6-fluoroanilina y trifosgeno, en lugar del isocianato de 2,6-diclorofenilo usado en el Ejemplo de Producción 1.

10

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 326.

Ejemplo de Producción 4

15 Producción de 7-cloro-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



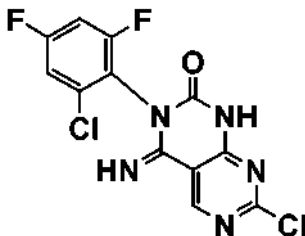
20

Se obtuvieron 350 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 1, para el que, sin embargo, se usaron 570 mg de isocianato de 2,6-dicloro-4-fluorofenilo, que se había preparado a partir de 2,6-dicloro-4-fluoroanilina y trifosgeno, en lugar del isocianato de 2,6-diclorofenilo usado en el Ejemplo de Producción 1.

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 359.

Ejemplo de Producción 5

Producción de 7-cloro-3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30

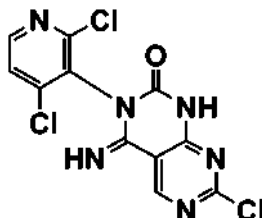
Se obtuvieron 170 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 1, para el que, sin embargo, se usaron 613 mg de isocianato de 2-cloro-4,6-difluorofenilo, que se había preparado a partir de 2-cloro-4,6-difluoroanilina y trifosgeno, en lugar del isocianato de 2,6-diclorofenilo usado en el Ejemplo de Producción 1.

35

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 344.

Ejemplo de Producción 6

Producción de 7-cloro-3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



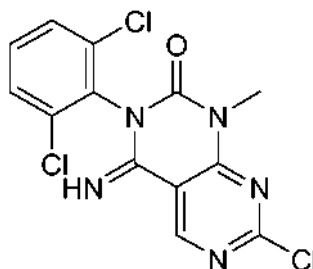
5

Se obtuvieron 230 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 1, para el que, sin embargo, se usaron 611 mg de 2,4-dicloro-3-isocianatopiridina, que se había preparado a partir de 3-amino-2,4-dicloropiridina y trifosgeno, en lugar del isocianato de 2,6-diclorofenilo usado en el Ejemplo de Producción 1.
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 343.

10

Ejemplo de Producción 7

Producción de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



20

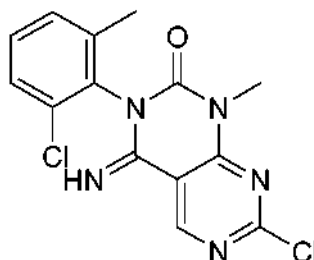
Se añadieron 484 mg de carbonato potásico y 456 mg de yoduro de metilo a una solución de N,N-dimetilformamida (5 ml) de 1,00 g de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 1, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se añadió a acetato de etilo y solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 N con agitación, y la fase orgánica se separó. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se solidificó a partir de cloroformo/metanol/hexano para obtener 700 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 9,78 (1H, s), 9,44 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,48 (1H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 356.

Ejemplo de Producción 8

Producción de 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



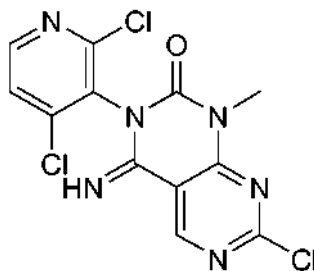
35

Se obtuvieron 156 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 7, para el que, sin embargo, se usaron 200 mg de 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de 7-

cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en el Ejemplo de Producción 7.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,28 (1H, s), 7,52-7,35 (3H, m), 6,82 (1H, s a), 3,64 (3H, s), 2,34 (3H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 336.

5 Ejemplo de Producción 9

Producción de 7-cloro-3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

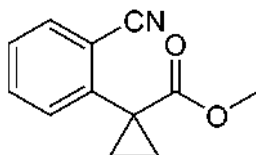


- 10 Se obtuvieron 38 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 7, para el que, sin embargo, se usó 7-cloro-3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 6 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona usada en el Ejemplo de Producción 7.
 15 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 357.

Ejemplo de Producción 10

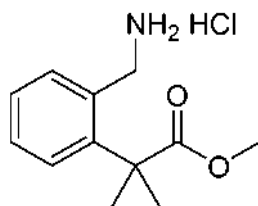
Producción de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

- 20 1) Producción de 1-(2-cianofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo



- 25 Se añadieron 1,5 g de bromuro de tetra-n-butilamonio, 6,5 g de 1,2-dibromoetano y 20 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 50 % a una solución de tolueno (40 ml) de 4,0 g de 2-cianofenilacetato de metilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 3,0 g del compuesto del título en forma de un compuesto incoloro.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,66 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,55 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,43-7,36 (2H, m), 3,66 (3H, s), 1,82 (2H, c, J = 3,7 Hz), 1,30 (2H, c, J = 3,7 Hz).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 202.

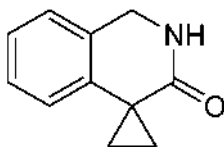
- 35 2) Producción de monohidrato de 1-[2-(aminometil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo



- 40 Se añadieron 1,6 g de paladio al 10 % sobre carbono se añadió a una solución de etanol (50 ml) de 2,95 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente, y se agitó en una atmósfera de hidrógeno bajo una presión atmosférica de 2 a temperatura ambiente durante 3 horas. El paladio sobre carbono se retiró a través de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con éter dietílico para obtener 3,2 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,47 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,38 (3H, td, $J = 7,2, 2,1$ Hz), 7,36-7,29 (2H, m), 4,04 (2H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,54 (3H, s), 1,61-1,56 (2H, m), 1,33-1,29 (2H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 206.

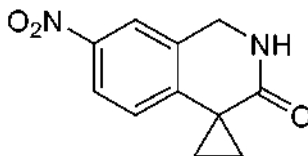
5 3) Producción de 1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-3'-ona



10 Se añadieron 4 ml de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a una solución de metanol (50 ml) de 3,2 g del compuesto obtenido en la reacción 2) mencionada anteriormente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N acuoso añadido a la misma, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 2,1 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 7,23 (1H, td, $J = 7,8, 1,1$ Hz), 7,18 (1H, td, $J = 7,3, 1,1$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz), 6,73 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 4,69 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 1,85 (2H, c, $J = 3,7$ Hz), 1,24 (2H, c, $J = 3,7$ Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 174.

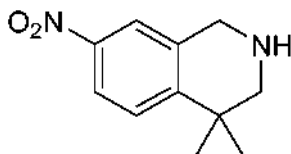
20 4) Producción de 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-3'-ona



25 Se añadieron gradualmente 1,3 g de nitrato potásico a una solución en ácido sulfúrico (60 ml) de 2,1 g del compuesto obtenido en la reacción 3) mencionada anteriormente, tardando 5 minutos, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, el cristal precipitado se recogió a través de filtración, y se lavó con agua para obtener 2,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,09 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,01 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,30 (1H, s), 4,78 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 2,01 (2H, c, $J = 4,1$ Hz), 1,35 (2H, c, $J = 4,1$ Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 219.

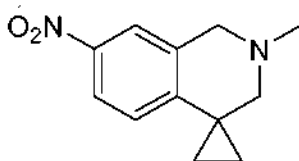
5) Producción de 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]:



35 Con enfriamiento con hielo, 6,3 g de se añadió complejo de trifluoruro de boro-dietil éter a una suspensión en tetrahidrofurano de 1,3 g de borohidruro sódico, y se agitó durante 1 hora. Una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 2,4 g del compuesto obtenido en la reacción 4) mencionada anteriormente se añadió al líquido de reacción, y se calentó a reflujo durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió, y a continuación se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol, se añadió a ello ácido clorhídrico 5 N, y se calentó a reflujo durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió, a continuación el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo se neutralizó con solución acuosa de carbonato potásico. La fase acuosa se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título.

45 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 205.

6) Producción de 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]:

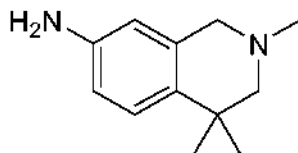


5 Se añadieron 1,5 g de cianoborohidruro sódico se añadió a una solución en metanol (50 ml) del compuesto (2,3 g) obtenido en la reacción 5) mencionada anteriormente, 2,7 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído y 0,7 ml de ácido acético, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,7 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,77 (2H, s), 2,57 (2H, s), 2,48 (3H, s), 1,16-1,12 (2H, m), 1,10-1,06 (2H, m).

15 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 219.

7) Producción de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina:



20 Se añadieron 800 mg de paladio al 10 % sobre carbono a una solución en etanol (20 ml) de 1,7 g del compuesto obtenido en la reacción 6) mencionada anteriormente, y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a 1 presión atmosférica a temperatura ambiente durante 15 horas. Se retiró del paladio sobre carbono a través de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

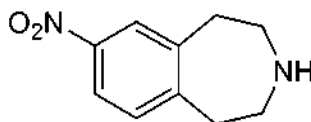
25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,50-6,48 (2H, m), 6,38-6,36 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,49 (2H, s), 2,42 (3H, s), 0,91 (2H, dd, J = 6,3, 4,6 Hz), 0,81 (2H, dd, J = 6,3, 4,6 Hz).

30 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 189.

Ejemplo de Producción 11:

Producción de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina

35 1) Producción de monohidrato de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:

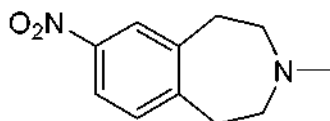


40 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 7,2 g de nitrato potásico a una solución en ácido sulfúrico (30 ml) de 10 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, y se agitaron durante 1 hora. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, se neutralizó con solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, y se extrajo con un disolvente mixto de 20 % de isopropanol/cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se añadió a ello ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió a través de filtración, y se lavó con acetato de etilo para obtener 9,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,42 (2H, s), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,28-3,16 (8H, m).

50 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 193.

2) Producción de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:

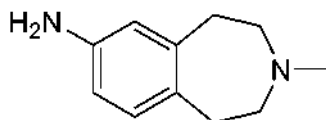


5 Se obtuvieron 1,8 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,03 (8H, t, J = 5,1 Hz), 2,39 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 207.

3) Producción de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina:



15

Se obtuvieron 850 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 2) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48-6,44 (2H, m), 3,53 (2H, s), 2,83 (4H, s), 2,59-2,47 (4H, m), 2,36 (3H, s).

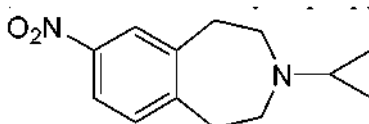
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 177.

25 Ejemplo de Producción 12:

Producción de 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina

1) Producción de 3-ciclopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:

30

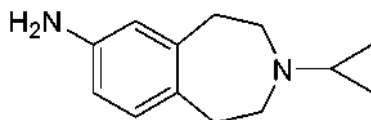


35 Se añadieron 0,55 g de cianoborohidruro sódico a una solución en metanol (40 ml) de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 11-1), 1,5 g de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano y 0,25 ml de ácido acético, y se agitaron a 50 °C durante 15 horas. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 860 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99-7,96 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 4,6 Hz), 2,97 (4H, dd, J = 5,9, 4,4 Hz), 2,82 (4H, s), 1,79 (1H, dc, J = 10,9, 3,0 Hz), 0,54-0,47 (4H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 233.

45 2) Producción de 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina:



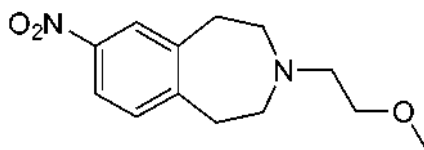
Se obtuvieron 680 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 860 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 12-1) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,46 (2H, td, J = 7,3, 2,4 Hz), 3,53 (2H, s), 2,78 (8H, d, J = 4,4 Hz), 1,76 (1H, tt, J = 5,9, 3,1 Hz), 0,51-0,46 (4H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 203.

10 Ejemplo de Producción 13

Producción de 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina

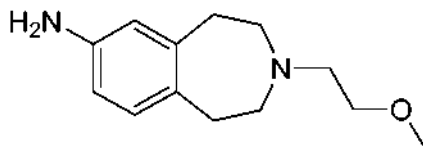
1) Producción de 3-(2-metoxietil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:



15 Una solución en 1,4-dioxano (10 ml) de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 11-1), 830 mg de 2-cloroetil metil éter, 660 mg de trietilamina y 1,8 g de carbonato potásico se agitó a 100 °C durante 15 horas. El líquido de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 620 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99-7,96 (2H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,37 (3H, s), 3,03 (4H, dd, J = 6,6, 3,7 Hz), 2,76-2,71 (6H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 251.

2) Producción de 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina:



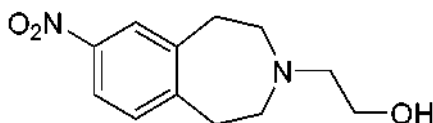
30 Se obtuvieron 400 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 620 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 6-1) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48-6,43 (2H, m), 3,53 (4H, t, J = 5,9 Hz), 3,36 (3H, s), 2,84-2,80 (4H, m), 2,75-2,65 (6H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 221.

40 Ejemplo de Producción 14:

Producción de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)etanol

1) Producción de 2-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)etanol:



50 Se añadieron 1,6 g de cianoborohidruro sódico a una solución en metanol (100 ml) de 3 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 11-1) y 4,6 g de (terc-butildimetilsililo)acetaldehído, y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo tres

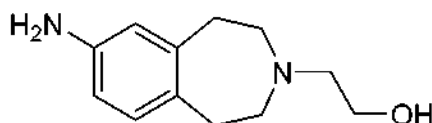
veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió a ello solución de ácido clorhídrico/metanol, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato

5 sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 3,1 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01-7,97 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,24 (1H, s), 3,64 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,03 (2H, dd, J = 6,3, 3,4 Hz), 2,76-2,70 (4H, m), 2,68 (4H, dd, J = 6,3, 4,4 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 237.

2) Producción de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)etanol:



15 Se obtuvieron 710 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 1,1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 7-1) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,88 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,48-6,44 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,54 (2H, s), 2,84-2,79 (4H, m), 2,71-2,62 (4H, m), 2,64 (2H, t, J = 5,4 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 207.

25 **Ejemplo de Producción 15:**

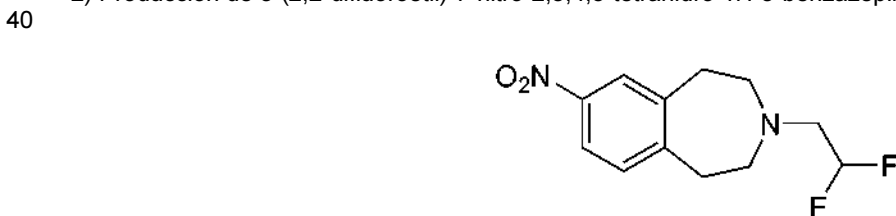
Producción de 3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina

1) Producción de trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo:



35 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 2,7 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico a una solución en cloroformo (100 ml) de 1 ml de 2,2-difluoroetanol y 2,2 ml de trietilamina, y se agitaron durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener el compuesto del título.

2) Producción de 3-(2,2-difluoroetil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:



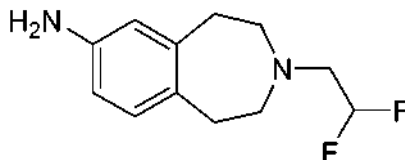
Una solución de acetonitrilo (100 ml) de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 11-1), 3,2 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 15-1) y 1,2 g de carbonato potásico se agitó a 60 °C durante 5

45 horas. El líquido de reacción se enfrió, a continuación se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 430 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00-7,96 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,90 (1H, tt, J = 56,1, 4,3 Hz), 3,07-3,00 (4H, m),

2,97-2,88 (2H, m), 2,86-2,81 (4H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 257.

3) Producción de 3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina:



Se obtuvieron 330 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 430 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 15-2) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

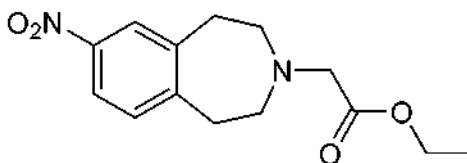
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,46 (1H, s), 6,45-6,44 (1H, m), 5,90 (1H, tt, J = 56,1, 4,1 Hz), 3,54 (2H, s), 2,90 (2H, td, J = 14,9, 4,4 Hz), 2,80 (8H, dd, J = 11,0, 8,5 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 227.

Ejemplo de Producción 16:

Producción de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetilacetamida

1) Producción de (7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acetato de etilo:

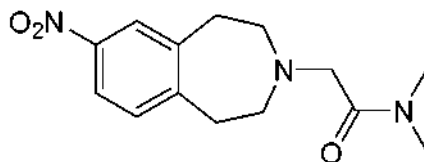


Se añadieron 730 ml de bromoacetato de etilo a una suspensión en tetrahidrofurano (40 ml) de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 11-1), 1,2 g de carbonato potásico y 0,6 ml de trietilamina, y se calentaron a reflujo durante 15 horas. El líquido de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01-7,97 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,39 (2H, s), 3,05 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,81 (4H, td, J = 5,1, 3,1 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 279.

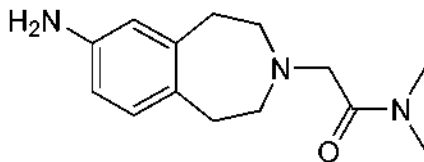
2) Producción de N,N-dimetil-2-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)acetamida:



Se añadieron 5 ml de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a 20 ml de una solución de 1,1 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en un disolvente mixto de tetrahidrofurano/metanol (1/1), y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido de reacción se neutralizó con solución acuosa de ácido clorhídrico, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en 40 ml de N,N-dimetilformamida, y se añadieron a ello 770 mg de clorhidrato de dimetilamina, 1,6 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 630 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 2,8 ml de trietilamina, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, a continuación el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en

bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 278.

5 3) Producción de 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetilacetamida:



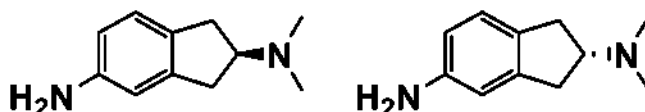
10 Se obtuvieron 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 9-2) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

RMN ¹H (CDCl₃)δ: 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,47-6,43 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,26 (2H, s), 3,14 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,84-2,80 (4H, m), 2,69-2,62 (4H, m).

15 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 248.

Ejemplo de Producción 17:

20 Producción de (2S*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina



1) Producción de N,N-dimetil-5-nitroindano-2-amina:

25 Se obtuvieron 3,29 g del compuesto del título en forma de un compuesto aceitoso de color naranja de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó monosulfato de 5-nitro-2-aminoindano, que se había producido de acuerdo con el método que se describe en Advanced Synthesis & Catalysis, Vol. 343, pp. 461-472, en lugar del compuesto de partida usado en el Ejemplo de Producción 10-6).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 207.

30

2) Producción de (2S*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina:

35 Se obtuvieron 1,58 g de una mezcla racémica de los compuestos del título en forma de un compuesto sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

40 La mezcla racémica de los compuestos se resolvió ópticamente con CHIRALPAK OD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 75/25/0,1) para obtener 582 mg de (2S*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina en forma de un sólido de color blanco y 550 mg de (2R*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,34-7,32 (1H, m), 6,98-6,94 (1H, m), 6,60-6,50 (2H, m), 3,17-3,11 (1H, m), 3,04-2,97 (2H, m), 2,86-2,77 (2H, m), 2,34 (6H, s).

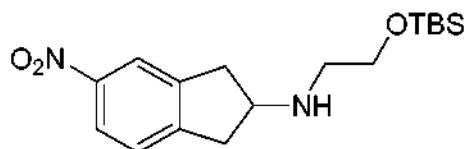
45

Ejemplo de Producción 18:

Producción de 2-[[[(2S*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol, y 2-[[[(2R*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol

5

1) Producción de N-(2-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]-5-nitroindano-2-amina:



10 Se añadieron 0,91 g de cianoborohidruro sódico a una solución en metanol (100 ml) de 2 g de sulfato de 5-nitroindano-2-amina y 1,9 g de (terc-butildimetilsiloxi)acetaldehído, y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 días. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,56 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

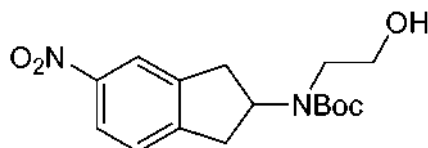
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,06-8,02 (1H, m), 8,05 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74 (3H, t, J = 5,4 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 7,3, 2,9 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 7,3, 3,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 5,9, 2,9 Hz), 2,82 (1H, t, J = 4,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 0,88 (9H, s), 0,06 (6H, s).

20

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 337.

2) Producción de (2-hidroxietil)-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamato de terc-butilo:



25

Se añadieron 1,4 ml de anhídrido di-terc-butil dicarboxílico y 1,3 ml de trietilamina a una solución en cloroformo (100 ml) de 1,56 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano. Se añadieron a ello 7 ml de solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 1,5 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

30

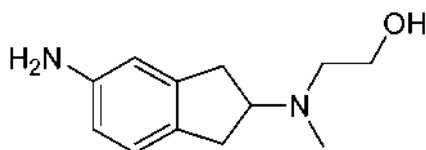
35

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,07-8,03 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,75 (1H, s), 3,76 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,41 (2H, s), 3,32-3,15 (4H, m), 1,41 (9H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 323.

40

3) Producción de 2-[[[(2S*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol, y 2-[[[(2R*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol:



45

Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético a una solución en cloroformo (5 ml) de 300 mg del compuesto obtenido en la reacción 2) mencionada anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadieron 0,12 g de cianoborohidruro sódico a una solución en metanol (10 ml) del residuo, 0,2 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído y 0,05 ml de ácido acético, y se

agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el metanol se retiró por evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, y se extrajo tres veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadieron 100 mg de paladio al 10 % sobre carbono a una solución en etanol (10 ml) del residuo resultante, y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno a 1 presión atmosférica a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el paladio sobre carbono a través de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener una mezcla racémica de los compuestos del título. La mezcla se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 85/15/0,1) para obtener 2-[[[(2S*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol, y 2-[[[(2R*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il](metil)amino]etanol, 33,6 mg y 31,9 mg, respectivamente, ambos en forma de un sólido de color blanco.

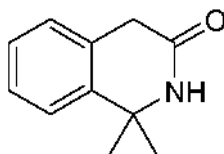
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, s), 6,50 (1H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz), 3,60 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,48-3,40 (1H, m), 2,97 (2H, dt, J = 16,9, 5,9 Hz), 2,79 (2H, td, J = 14,5, 8,3 Hz), 2,59 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,26 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 237.

Ejemplo de Producción 19:

Producción de 6'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]-2'-carboxilato de terc-butilo

1) Producción de 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona:

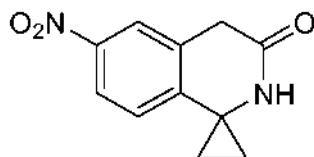


Se añadieron gota a gota 38 ml de solución 2 M de bromuro de etilmagnesio/dietil éter a una solución en dietil éter (200 ml) de 10 g de 2-cianofenilacetato de metilo y 17,9 g de tetraisopropóxido de titanio a temperatura ambiente, y se agitaron adicionalmente durante 1 hora. Se añadió solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico al líquido de reacción, y la fase orgánica se separó. Además, la fase acuosa se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con agua salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,8 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,39 (1H, s), 7,19-7,11 (2H, m), 6,80-6,76 (1H, m), 3,66 (2H, s), 1,24 (2H, t, J = 2,2 Hz), 1,22 (2H, t, J = 2,2 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 174.

2) Producción de 6'-nitro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona:

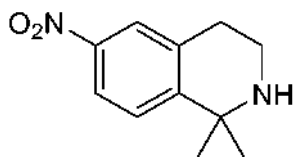


Con enfriamiento con hielo, se añadieron gradualmente 1,1 g de nitrato potásico a una solución en ácido sulfúrico (20 ml) de 1,8 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente, y se agitaron adicionalmente a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se neutralizó con solución acuosa al 28 % de amoníaco, y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo para obtener 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,26 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,73 (2H, s), 1,32 (2H, t, J = 1,7 Hz), 1,31 (2H, t, J = 1,7 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 219.

3) Producción de 6'-nitro-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]:

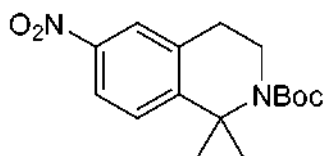


5 Se obtuvieron 940 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-5), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 2) mencionada anteriormente en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-3'-ona usada en el Ejemplo de Producción 10-5).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98-7,93 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,23 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,28-1,24 (2H, m), 1,18-1,15 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 205.

4) Producción de 6'-nitro-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]-2'-carboxilato de terc-butilo:



15

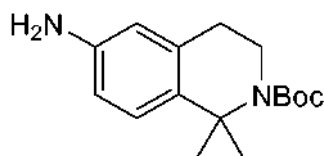
Se añadieron 0,06 ml de anhídrido di-terc-butil dicarboxílico y 0,05 ml de trietilamina a una solución en cloroformo (2 ml) de 38 mg del compuesto obtenido una reacción 3) mencionada anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 35 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

20

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 305.

5) Producción de 6'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]-2'-carboxilato de terc-butilo:

25



30

Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 35 mg del compuesto obtenido en la reacción 4) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,43-6,39 (2H, m), 3,72 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,84 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,37 (9H, s), 1,31-1,26 (2H, m), 1,14-1,10 (2H, m).

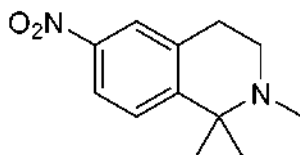
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 275.

35

Ejemplo de Producción 20:

Producción de 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina

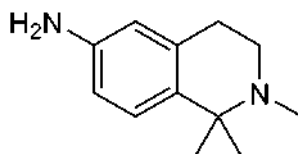
40 1) Producción de 2'-metil-6'-nitro-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]:



Sostuvieron 100 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 19-3) en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

5

2) Producción de 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina:



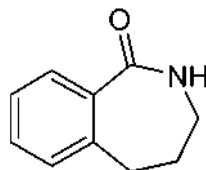
10 Se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 100 mg del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,49 (2H, d, J = 1,2 Hz), 6,46 (1H, s), 3,52 (2H, s a), 3,22 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,83 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,40 (3H, s), 1,00 (2H, t, J = 2,5 Hz), 0,95 (2H, t, J = 2,5 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 189.

Ejemplo de Producción 21:

20 Producción de 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-amina

1) Producción de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona:



25

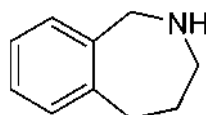
Con enfriamiento con hielo, se añadieron 2,6 g de azida sódica a una solución en ácido clorhídrico concentrado (60 ml) de 5 ml de alfa-tetralona, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con carbonato potásico. Este se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con agua salina saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 2,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (1H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,41 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,34 (1H, td, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, s), 3,13 (2H, c, J = 6,5 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,06-1,99 (2H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]162.

35

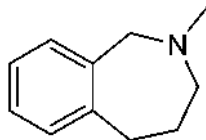
2) Producción de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina:



40 Se añadieron 710 mg de hidruro de litio y aluminio a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 1 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente, y se agitaron a 50 °C durante 15 horas. Con enfriamiento con hielo, se añadieron al líquido de reacción 0,7 ml de agua y 0,7 ml de solución acuosa 5 N de hidróxido sódico, y se agitaron durante 2 horas. La materia soluble se retiró a través de filtración a través de Celite, y esto se lavó además con dietil éter. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título.

45

3) Producción de 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina:

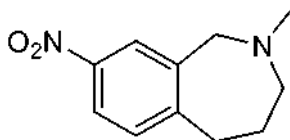


5 Se obtuvieron 600 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,15-7,10 (4H, m), 3,79 (2H, s), 3,01 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,31 (3H, s), 1,79-1,73 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 162.

4) Producción de 2-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina:



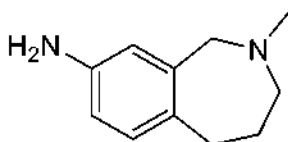
15

Se obtuvieron 510 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 19-2), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 3) mencionada anteriormente en lugar de la 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona usada en el Ejemplo de Producción 19-2).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,01 (2H, td, J = 4,4, 2,4 Hz), 7,29-7,26 (1H, m), 3,87 (2H, s), 3,04 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,34 (3H, s), 1,82-1,77 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 207.

25 5) Producción de 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-amina:



30 Se obtuvieron 280 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 520 mg del compuesto obtenido en la reacción 4) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

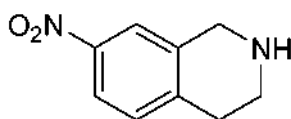
35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz), 4,75 (2H, s), 3,53 (2H, s), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,62 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,13 (3H, s), 1,57-1,51 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 177.

Ejemplo de Producción 22:Producción de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

40

1) Producción de monohidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



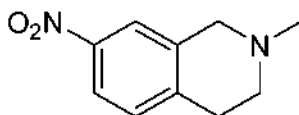
45

Se obtuvo 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 19-2), para el que, sin embargo, se usó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en lugar de la 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona usada en el Ejemplo de Producción 19-2). Esto se disolvió en acetato de etilo, y se añadió a ello ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió a través de filtración, y se lavó con acetato de etilo. Además, esto se recristalizó en metanol para obtener 5,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,48 (2H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,42-3,33 (4H, m), 3,14-3,10 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 180.

2) Producción de 2-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

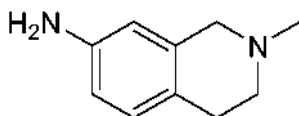


Se añadieron 5,9 g de cianoborohidruro sódico a una solución en metanol (450 ml) de 10 g del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente, 10,4 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído y 4 ml de ácido acético, y se agitaron a 50 °C durante 15 horas. El sólido precipitado se recogió a través de filtración y se lavó con metanol. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 8,7 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,65 (2H, s), 3,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,73 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,49 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 193.

3) Producción de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina:



Se obtuvieron 7,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 8,7 g del compuesto obtenido en la reacción 2) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

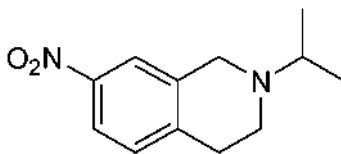
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,0 Hz), 3,51 (2H, s), 3,48 (2H, s), 2,80 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,43 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 164.

Ejemplo de Producción 23:

Producción de 2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

1) Producción de 2-isopropil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

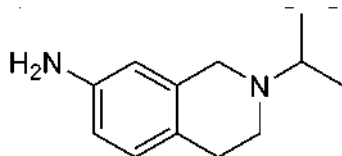


Se obtuvieron 870 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 22-1) en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6), y se usó acetona en lugar de solución acuosa de formaldehído.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,99-7,92 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,79 (2H, s), 2,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,98-2,91 (1H, m), 2,81 (2H, t, J = 5,6 Hz), 1,15 (6H, d, J = 6,3 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 221.

2) Producción de 2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina:



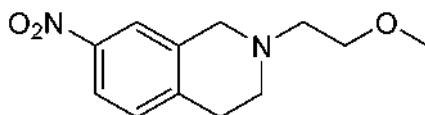
5 Se obtuvieron 500 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 870 mg del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,63 (2H, s), 3,49 (2H, s), 2,91-2,84 (1H, m), 2,79-2,71 (4H, m), 1,12 (6H, d, J = 6,3 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 191.

Ejemplo de Producción 25:

15 Producción de 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

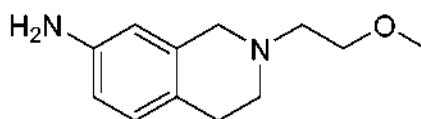
1) Producción de 2-(2-metoxietil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



20 Se obtuvieron 720 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 13-1), para el que, sin embargo, se usó 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 22-1) en lugar de la 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina usada en el Ejemplo de Producción 13-1) y se usó acetonitrilo en lugar de 1,4-dioxano.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,98 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,78 (2H, s), 3,61 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,40 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,79 (2H, t, J = 5,4 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 237.

30 2) Producción de 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina:

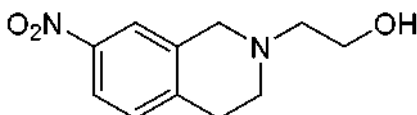


35 Se obtuvieron 590 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,66-3,57 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,38 (3H, s), 2,88-2,71 (6H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 207.

Ejemplo de Producción 26:Producción de 2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol

- 5 1) Producción de 2-(7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol:

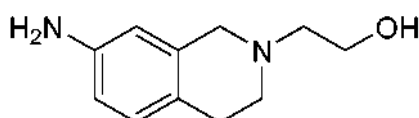


- 10 Una solución en acetonitrilo (30 ml) de 3 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 22-1), 2,3 g de 2-cloroetanol y 3,9 g de carbonato potásico se agitó a 100 °C durante 15 horas. El líquido de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo y se lavó con agua salina saturada. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) y además a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,5 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,86 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,76 (2H, t, J = 5,5 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 223.

- 20 2) Producción de 2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol:



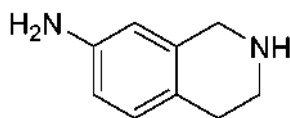
- 25 Se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,91 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,69 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,63-3,41 (2H, m), 3,61 (2H, s), 2,79 (4H, s), 2,70 (2H, t, J = 5,4 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 193.

Ejemplo de Producción 27:Producción de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

35



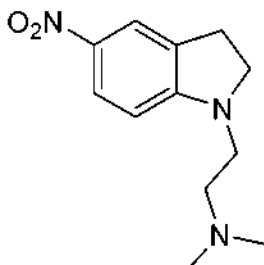
- 40 Se obtuvieron 500 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 22-1) en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,92 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,10 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,67 (2H, t, J = 5,9 Hz).

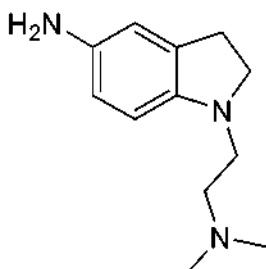
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 149.

Ejemplo de Producción 28:Producción de 1-[2-(dimetilamino)etil]indolin-5-amina

- 5 1) Producción de N,N-dimetil-2-(5-nitro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)etilamina:



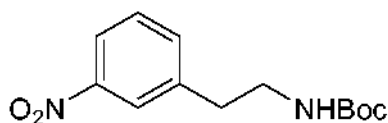
- 10 Se añadieron 730 mg de hidruro sódico a una solución en N,N-dimetilformamida de 1 g de 5-nitroindolina, y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 1,8 g de clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoetilo al líquido de reacción, y se agitaron a 70 °C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua salina saturada en ese orden. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice
- 15 básica (cloroformo/metanol) para obtener 950 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,26 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,64 (2H, s), 2,57 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,30 (6H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 250.



- 20 Se obtuvieron 599 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usaron 940 mg del compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 3,78 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,51 (2H, s a), 3,45 (2H, s), 2,54 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,31 (6H, s). ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 220.

30 Ejemplo de Producción 29:Producción de clorhidrato de 2-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol

- 35 1) Producción de [2-(3-nitrofenil)etil]carbamato de terc-butilo:

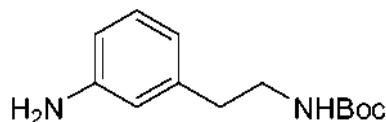


- 40 Se añadieron 6,44 ml de complejo de borano-sulfuro de dimetilo a una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de 10 g de 3-nitrofenilacetronitrilo, y se agitaron a reflujo durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron a ello 40 ml de una solución de ácido clorhídrico al 5 %/metanol, y se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró por evaporación, y se añadió a ello dietil éter. Al sólido

resultante, se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano, 27,1 ml de hidróxido sódico 5 M y 16,15 g de anhídrido di-terc-butil dicarboxílico, y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo al líquido de reacción para separar la fase orgánica. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 15,95 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,11-8,09 (1H, m), 8,07 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,59 (1H, s), 3,42 (2H, c, J = 6,7 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (9H, d, J = 3,9 Hz).

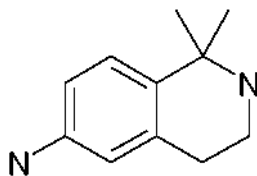
2) Producción de [2-(3-aminofenil)etil]carbamato de terc-butilo:



Se añadieron 4,21 g de hidróxido de paladio-carbono a una solución de 15,95 g del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en 100 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol, y en una atmósfera de hidrógeno, y esto se agitó durante una noche. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró para obtener 13,75 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 237.

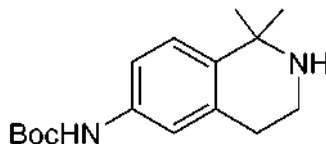
3) Producción de 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina:



Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético a 2,36 g del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se concentró, y se añadieron a ello 6 ml de ácido fosfórico al 85 % y 1,6 ml de 2,2-dimetoxipropano y se agitaron a 70 °C durante 3 días. Además, se añadieron a ello 1 ml de 2,2-dimetoxipropano, y se hicieron reaccionar a 140 °C durante 3 horas, usando un reactor de microondas. El líquido de reacción se diluyó con agua, a continuación se añadió a esto carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 1,24 g de un aceite incoloro del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,53 (2H, s), 3,10 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,68 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,41 (6H, s).

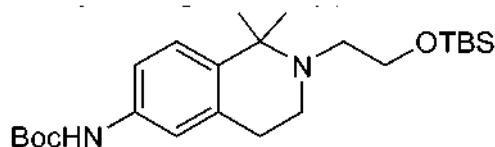
4) Producción de (1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo:



Se añadieron 3,82 ml de ácido clorhídrico 1 M y 1,08 g de anhídrido di-terc-butil carboxílico a una solución en etanol (10 ml) de 673 mg del compuesto obtenido en el apartado 3) mencionado anteriormente, y se agitaron durante una noche a 70 °C. El líquido de reacción se concentró, a continuación se añadió a ello solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 660 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

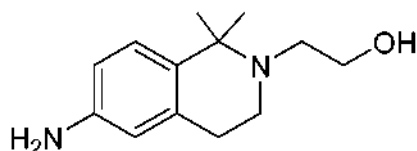
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,16 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,40 (1H, s), 3,11 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,51 (9H, s), 1,42 (6H, s).

5) Producción de [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo



5 Se obtuvieron 480 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 18-1), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 4) mencionado anteriormente en lugar del monosulfato de 5-nitroindano-2-amina usado en el Ejemplo de Producción 18-1).

10 6) Producción de clorhidrato de 2-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol:

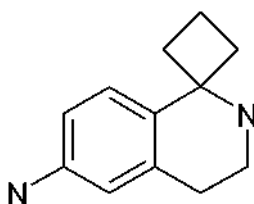


15 Se disolvieron 480 mg del compuesto obtenido en el apartado 5) mencionado anteriormente en 5 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 N/dioxano, y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación a 50 °C durante 2 horas. Esto se enfrió a temperatura ambiente, a continuación el sólido precipitado se recogió a través de filtración, se lavó con dietil éter, y se secó a presión reducida para obtener 300 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 10,33 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,1 Hz), 3,96-3,76 (3H, m), 3,63-3,52 (2H, m), 3,49-3,35 (2H, m), 3,01-2,86 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,59 (3H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 221.

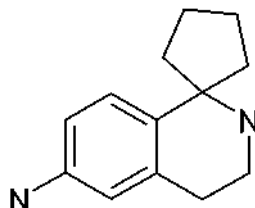
Ejemplo de Producción 30:

25 Producción de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina



30 Se añadieron 2 ml de ácido fosfórico al 85 % a 350 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-2), y se agitaron a 70 °C durante 1 hora. Además, se añadieron a ello 0,144 ml de ciclobutanona, y se hicieron reaccionar a 140 °C durante 3 horas, usando un reactor de microondas. El líquido de reacción se diluyó con agua, a continuación se añadió a ello carbonato potásico, y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener

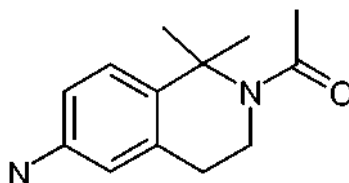
35 157 mg del compuesto del título en forma de un compuesto aceitoso incoloro.
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,28 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,54 (2H, s), 3,03 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,18-2,07 (3H, m), 2,02-1,92 (1H, m).

Ejemplo de Producción 31:Producción de 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina

5

Se obtuvieron 107 mg del compuesto del título en forma de un compuesto aceitoso incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 30, para el que, sin embargo, se usó ciclopentanona en lugar de ciclobutanona del Ejemplo de Producción 30.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,52 (2H, s), 3,05 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,67 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,89-1,81 (8H, m).

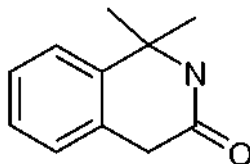
Ejemplo de Producción 32:15 Producción de 2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

20 Se añadieron 0,08 ml de anhídrido acético a una solución en piridina (1 ml) de 100 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró, se añadió agua a esto, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 10 % de ácido fosfórico, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético al producto en bruto, a continuación se añadió a esto solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Esto se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 44,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,58 (2H, s a), 3,53 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,19 (3H, s), 1,78 (6H, s).

30 **Ejemplo de Producción 33:**Producción de 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina

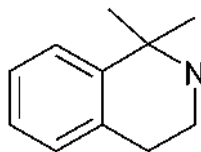
35 1) Producción de 1,1-dimetil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona:



40 Una solución en ácido polifosfórico (200 g) de 10 g de fenilacetoneitrilo se calentó a 140 °C, y se añadieron a esto gota a gota 14,9 g de acetona, durando 1 hora. Además, esto se agitó durante 1 hora, a continuación se enfrió, y se añadieron agua con hielo y diisopropil éter al líquido de reacción. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase de cloroformo se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 6,22 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,32-7,23 (3H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 6,08 (1H, s a), 3,66 (2H, s), 1,59 (6H, s).

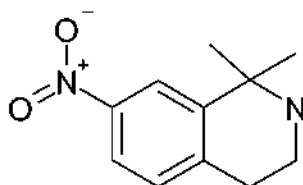
2) Producción de clorhidrato de 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



5 Se añadieron 9,06 ml de complejo de borano-sulfuro de dimetilo a una solución en tetrahidrofurano (60 ml) de 5,57 g del compuesto obtenido en la reacción del apartado 1) mencionado anteriormente, y se calentaron durante una noche. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadieron a ello 30 ml de solución de metanol, y se calentaron a reflujo durante 30 minutos. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadieron a ello 3,13 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se calentaron a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación, a continuación se añadieron a esto etanol y diisopropil éter, y el sólido resultante se recogió a través de filtración para obtener 1,56 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 7,40-7,37 (1H, m), 7,28-7,16 (3H, m), 3,36 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,65 (6H, s).

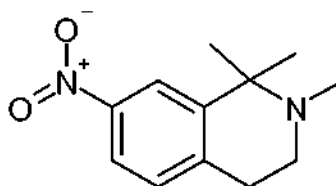
15 3) Producción de 1,1-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



20 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico fumante (d1,52) 1 ml a 3,1 g del compuesto obtenido mediante el método del apartado 2) mencionado anteriormente, y se agitaron durante 2 horas con refrigeración con hielo. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se hizo alcalino con solución acuosa 5 M de hidróxido sódico añadida a esto, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,17 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,51 (6H, s).

30 4) Producción de 1,1,2-trimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

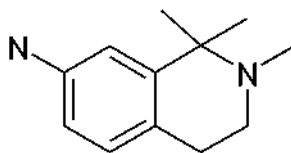


35 Se obtuvieron 90,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 3) mencionado anteriormente en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 8,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,97-2,88 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,45 (6H, s).

40

5) Producción de 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina:

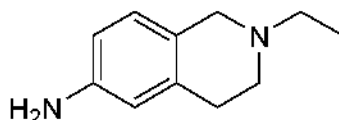


5 Se añadieron 120 mg de hidróxido de paladio-carbono a 90,9 mg del compuesto obtenido en el método del apartado 4) mencionado anteriormente, en 10 ml de etanol, y en una atmósfera de hidrógeno, y esto se agitó durante una noche. El catalizador se retiró a través de filtración, y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 3,52 (2H, s a), 2,85 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,42 (3H, s), 1,38 (6H, s).

Ejemplo de Producción 34:

15 Producción de 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina



20 Se añadieron gota a gota 7,65 ml de etilamina a una solución en cloroformo (15 ml) de 1,08 g de metanosulfonato de 2-{2-[(metilsulfonyl)oxietil]-4-nitrobencilo, que se había producido de acuerdo con el método que se describe en Journal of Organic Chemistry, Vol. 63, pp. 4116-4119, y se agitaron durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción, y se agitó, y a continuación la fase acuosa se separó. Se añadió solución acuosa 5 N de hidróxido sódico a la fase acuosa resultante, se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 210 mg de 2-etil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un sólido de color amarillo.

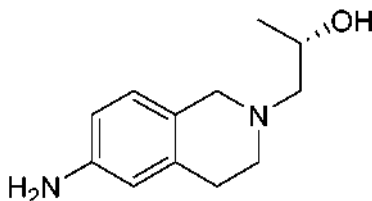
30 En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 208 mg de paladio al 10 % sobre carbono a una solución de 208 mg del compuesto obtenido ese modo en 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de metanol y, en una atmósfera de hidrógeno, esto se agitó durante 12 horas. El sistema de reacción se purgó con nitrógeno, el catalizador se retiró a través de filtración, el filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 164 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,54 (2H, s), 2,85 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,59 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 7,6 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 177.

Ejemplo de Producción 35:

40 Producción de (2S)-1-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol



45 Se obtuvieron 49,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 34, para el que, sin embargo, se usó (2S)-1-aminopropan-2-ol en lugar de la etilamina usada en el Ejemplo de Producción 34.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 6,82 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,07 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,66-3,55 (5H), 2,45 (1H, m), 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz).

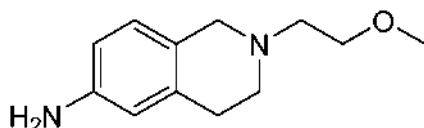
ESI-MS Encontrado: m/z $[M+H]^+$ 207.

Ejemplo de Producción 36:

5 Producción de 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

Se obtuvieron 39,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 34, para el que, sin embargo, se usó 2-metoxietanamina en lugar de la etilamina usada en el Ejemplo de Producción 34.

10



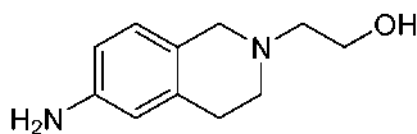
RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,82 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,58-3,54 (4H), 3,39 (3H, s), 2,83 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,67 (2H, m).

15 ESI-MS Encontrado: m/z $[M+H]^+$ 207.

Ejemplo de Producción 37:

20 Producción de 2-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol

20



Se obtuvieron 31,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 34, para el que, sin embargo, se usó 2-aminoetanol en lugar de la etilamina usada en el Ejemplo de Producción 34.

25

RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,81 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,55 (1H, dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,62-3,58 (4H), 2,83 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,58 (2H, m).

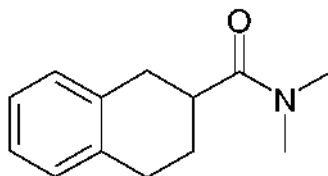
ESI-MS Encontrado: m/z $[M+H]^+$ 193.

30 Ejemplo de Producción 38:

35 Producción de (7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina

35

1) Producción de N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida:

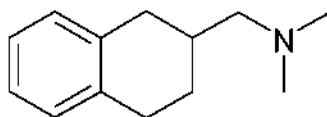


40 Se añadieron 1,94 ml de cloruro de oxalilo y 0,026 ml de N,N-dimetilformamida a una solución en cloroformo (20 ml) de 3 g de ácido 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron a esto 22,13 ml de solución 2 M de dimetilamina/tetrahidrofurano. Se añadió agua al líquido de reacción, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 3,53 g del compuesto del título en forma de un producto en bruto.

45

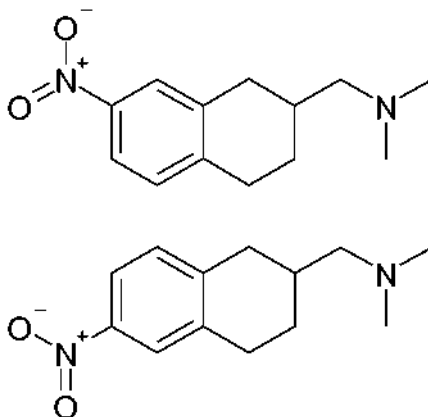
RMN 1H ($CDCl_3$) δ : 7,13-7,08 (4H, m), 3,12-3,05 (1H, m), 3,10 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,97-2,79 (4H, m), 2,06-1,86 (2H, m).

2) Producción de N,N-dimetil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanamina:



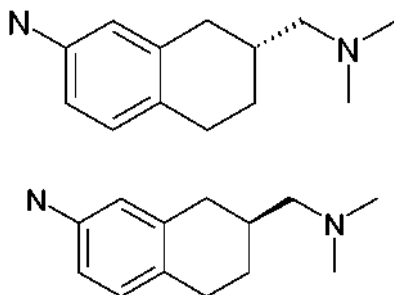
- 5 Con enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota una solución de 3,53 g del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, en 30 ml de tetrahidrofurano a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de 1,32 g de hidruro de litio y aluminio. El líquido de reacción se agitó durante una noche a 70 °C, y a continuación con refrigeración con hielo, se añadieron a ello 1,5 ml de solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y 1,5 ml de agua. La materia insoluble se retiró a través de filtración, el filtrado se concentró a continuación, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 2,97 g del compuesto del título en forma de una sustancia aceitosa incolora.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,12-7,08 (4H, m), 2,94 (1H, ddd, J = 16,6, 4,9, 2,0 Hz), 2,83 (2H, dd, J = 6,3, 3,9 Hz), 2,43 (1H, dd, J = 16,6, 10,2 Hz), 2,28-2,22 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,00-1,89 (2H, m), 1,45-1,35 (1H, m).

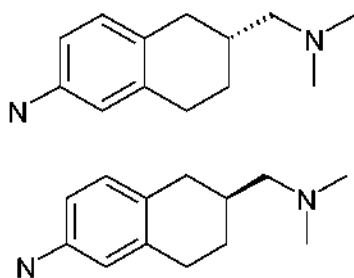
15 3) Producción de N,N-dimetil-1-(7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanamina y N,N-dimetil-1-(6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanamina:



- 20 Se añadieron 4 ml de ácido nítrico (densidad relativa, 1,41) a una solución en ácido trifluoroacético (15 ml) de 2,97 g del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente, y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, a continuación se hizo alcalino con solución acuosa 5 M de hidróxido sódico añadida a esto, y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 2,95 g de una mezcla de los compuestos del título.
- 25 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 235.

30 4) Producción de (7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, (7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, (6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina:





5 Se obtuvieron 656 mg de una mezcla de 6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina y su isómero posicional, y 601 mg de 7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 33-5), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 3) mencionado anteriormente en lugar de la 1,1,2-trimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina usada en el Ejemplo de Producción 33-5).

10 Se resolvió ópticamente la 6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, usando CHIRALCEL OD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 75/25/0,1) para obtener 156 mg de (6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y 159 mg de (6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina.

15 Se resolvió ópticamente la 7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, usando CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 85/15/0,1) para obtener 237 mg de (7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y 243 mg de (7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina.

(6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina:

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,49 (2H, s), 2,82 (1H, dd, J = 16,8, 5,1 Hz), 2,73 (2H, dd, J = 8,5, 4,1 Hz), 2,34-2,26 (1H, m), 2,24 (6H, s), 2,23-2,20 (2H, m), 1,95-1,88 (2H, m), 1,41-1,31 (1H, m).

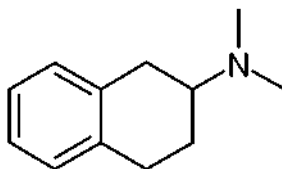
(7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, y (7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina:

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz), 6,45 (1H, s), 3,49 (2H, s), 2,83 (1H, dd, J = 17,6, 5,4 Hz), 2,73-2,69 (2H, m), 2,40-2,29 (1H, m), 2,27-2,20 (2H, m), 2,24 (6H, s), 1,95-1,88 (2H, m), 1,41-1,30 (1H, m).

30 Ejemplo de Producción 39:

Producción de (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina, (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina, (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina

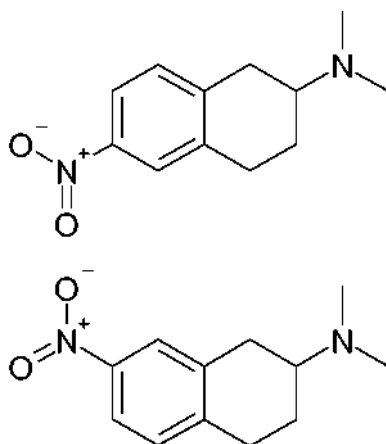
35 1) Producción de N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina:



40 Se añadieron 46 ml de una solución en metanol de cianoborohidruro sódico 0,3 M-1/2 cloruro de cinc y 6,9 ml de una solución en tetrahidrofurano de dimetilamina 2 M a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 2,02 g de β-tetralona, y se agitaron durante un día a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró, y se añadió a esto ácido clorhídrico 1 N. La solución ácida se lavó con acetato de etilo, a continuación se hizo alcalina con solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 857 mg del compuesto del título en forma de una sustancia aceitosa incolora.

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,12-7,07 (4H, m), 2,98-2,73 (4H, m), 2,60 (1H, tdd, J = 10,7, 4,9, 2,9 Hz), 2,37 (6H, s), 2,15-2,08 (1H, m), 1,67-1,57 (1H, m).

2) Producción de N,N-dimetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina, y N,N-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina:

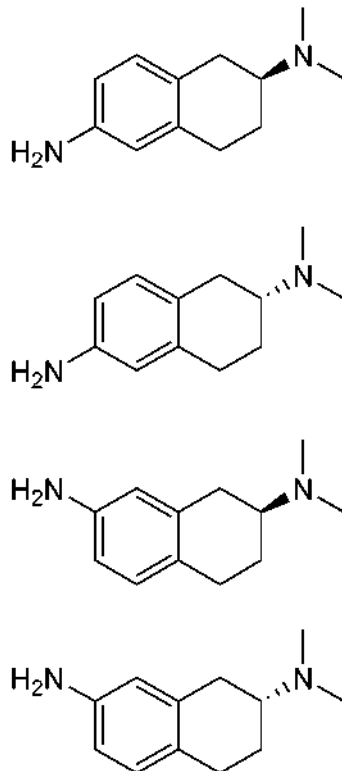


5 Se obtuvieron 946 mg de los compuestos del título en forma de una mezcla aceitosa incolora de los mismos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 38-3), para el que, sin embargo, se usó N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en lugar de la N,N-dimetil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanamina usada en el Ejemplo de Producción 38-3).

10 ESI-MS Encontrado: m/z $[M+H]^+$ 221.

3) Producción de (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina, (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina, (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina:

15



20 Se añadieron 500 mg de hidróxido de paladio-carbono (20 %) a una solución de 946 mg del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente, en 10 ml de etanol, y se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se retiró a través de filtración, el filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 119 mg de una mezcla racémica de N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina, y 420 mg de una mezcla racémica de

N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina.

Se resolvió ópticamente y la N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina con CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 80/20/0,1) para obtener 57,4 mg de (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina en forma de un sólido de color blanco, y 52,9 mg de (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina en forma de un sólido de color blanco.

Se resolvió ópticamente la N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina con CHIRALPAK AD-H (20 mm x 250 mm) (hexano/isopropanol/dietilamina = 80/20/0,1) para obtener 144 mg de (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina en forma de un sólido de color blanco, y 146 mg de (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina en forma de un sólido de color blanco.

(2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,89 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,44 (1H, s), 3,50 (2H, s), 2,86-2,70 (3H, m), 2,64 (1H, dd, J = 15,1, 10,7 Hz), 2,55 (1H, tdd, J = 10,7, 4,6, 2,6 Hz), 2,35 (6H, s), 2,10-2,03 (1H, m), 1,61-1,52 (1H, m).

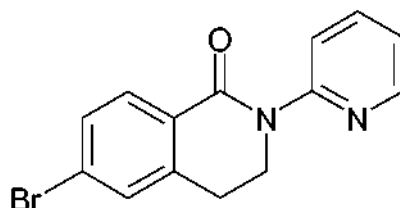
(2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina, y (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina:

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 7,8, 2,4 Hz), 6,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 3,51 (2H, s), 2,85-2,77 (2H, m), 2,74-2,65 (2H, m), 2,57 (1H, tdd, J = 10,7, 4,9, 2,9 Hz), 2,35 (6H, s), 2,10-2,04 (1H, m), 1,61-1,51 (1H, m).

Ejemplo de Producción 40:

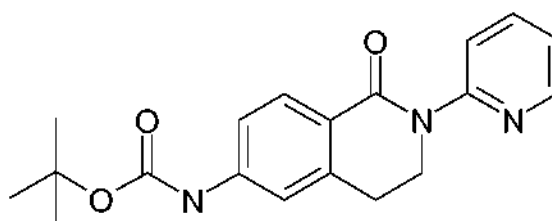
25 Producción de 2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

1) Producción de 6-bromo-2-piridin-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona:



Se añadieron 5 ml de 1,4-dioxano a 552 mg de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 0,521 ml de 2-yodopiridina, 0,077 ml de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y 622 mg de fosfato tripotásico, y se agitaron a 100 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo al líquido de reacción, se lavó con solución acuosa saturada de amoníaco y agua salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 582 mg de una mezcla (1/1) del compuesto del título con 6-yodo-2-piridin-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 305.

2) Producción de (1-oxo-2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo:

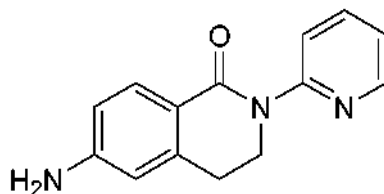


Se añadieron 207 mg de XANTPHOS (nombre comercial), 20 mg de acetato de paladio, 1,75 g de carbonato de cesio, y 251 mg de carbamato de terc-butilo a una solución en tetrahidrofurano (14 ml) de 582 mg de la mezcla obtenida en la reacción mencionada anteriormente, y se agitó durante una noche a 70 °C. El líquido de reacción se filtró, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 590 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (1H, dc, J = 4,9, 1,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, ddd,

J = 8,8, 6,8, 1,5 Hz), 7,57 (1H, s), 7,12-7,06 (2H, m), 6,67 (1H, s), 4,30-4,26 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,54 (9H, s).

3) Producción de 6-amino-2-piridin-2-il-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona:

5



Se añadieron 3 ml de ácido trifluoroacético a 686 mg del compuesto obtenido en la reacción mencionada anteriormente, y se agitaron durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con tetrahidrofurano, y se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Esto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 422 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

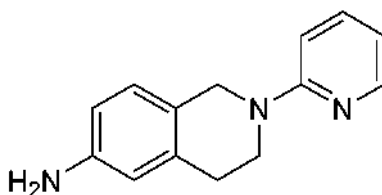
10

15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,42 (1H, ddd, J = 4,9, 2,0, 1,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,0, 1,0 Hz), 7,69 (1H, ddd, J = 8,8, 6,8, 1,5 Hz), 7,05 (1H, ddd, J = 7,3, 4,9, 1,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,46 (1H, t, J = 1,2 Hz), 4,25 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05 (2H, s), 3,00 (2H, t, J = 6,3 Hz).

4) Producción de 2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina:

20



Con enfriamiento con hielo, se añadió una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 70 mg del compuesto obtenido en la reacción mencionada anteriormente a una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de 33,3 mg de hidruro de litio y aluminio. El líquido de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora, y a continuación, con refrigeración con hielo, se añadieron a ello 0,05 ml de solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y 0,05 ml de agua. La materia insoluble se retiró a través de filtración, el filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 52,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia aceitosa incolora.

25

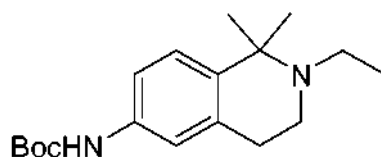
30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,59-6,54 (2H, m), 6,52 (1H, s), 4,58 (2H, s), 3,81 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,59 (2H, s), 2,87 (2H, t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo de Producción 41:

35 Producción de 2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

1) Producción de (2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo:

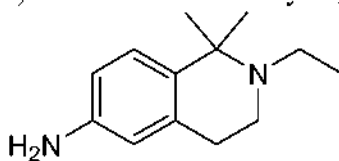


40

Se obtuvieron 104 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4) en lugar de la 7-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6) y se usó acetaldehído en lugar de solución acuosa al 37 % de formaldehído.

45

2) Producción de 2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina:

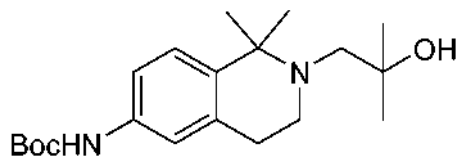


- 5 Se obtuvieron 66 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 29-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar del [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo usado en el Ejemplo de Producción 29-6).
 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,37 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,84 (6H, s), 3,50 (2H, s a), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,74 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,55 (2H, c, J = 7,0 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 205.

Ejemplo de Producción 42:

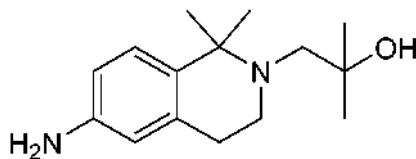
15 Producción de 1-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-2-metilpropan-2-ol

1) Producción de [2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo:



- 20 Se añadió óxido de isobutileno (117 mg) a una solución en etanol (4 ml) de 100 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4), y se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 41 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color blanco.
 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,17-7,10 (2H, m), 7,09-7,02 (1H, m), 6,40 (1H, s), 2,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,81 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,51 (2H, s), 1,51 (9H, s), 1,35 (6H, s), 1,22 (6H, s).

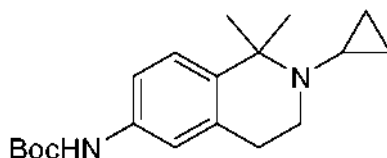
2) Producción de 1-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpropan-2-ol:



- 30 Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 29-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar del [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo usado en el Ejemplo de Producción 29-6).
 35 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 249.

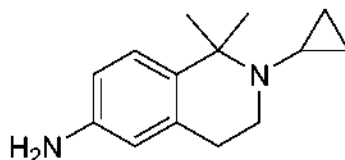
Ejemplo de Producción 43:Producción de 2-ciclopropil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

- 5 1) Producción de (2-ciclopropil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo:



10 Se obtuvieron 387 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 12-1), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4) en lugar del monohidrato de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina usado en el Ejemplo de Producción 12-1).

- 15 2) Producción de 1-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpropan-2-ol:



20 Se obtuvieron 260 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 29-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar del [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo usado en el Ejemplo de Producción 29-6).

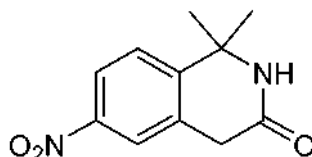
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,51 (2H, s a), 3,07 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,73 (2H, t, J = 6,1 Hz), 1,97-1,92 (1H, m), 1,47 (6H, s), 0,61-0,48 (4H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 217.

25

Ejemplo de Producción 44:Producción de 2-[(dimetilamino)acetil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

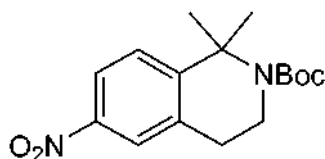
- 30 1) Producción de 1,1-dimetil-6-nitro-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona:



35 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 692 mg de nitrato potásico a 4 ml de ácido sulfúrico, y se añadió a esto 1 g de la 1,1-dimetil-1,4-dihidroisoquinolin-3(2H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 33-1, y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se procesó con agua enfriada con hielo, y el sólido precipitado se recogió a través de filtración. Esto se lavó con agua, y se secó a 50 °C a presión reducida para obtener 937 mg de una mezcla del compuesto del título con su isómero posicional, en forma de un sólido de color amarillo pálido.

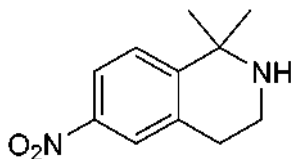
40

2) Producción de ácido terc-butil 1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxílico:



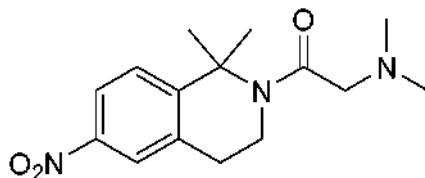
5 Se añadieron 8,17 ml de solución 1,0 M de borano/tetrahidrofurano a una suspensión en tetrahidrofurano (30 ml) de 600 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, y se agitaron a 70 °C durante 1 hora. Se añadió a esto lentamente gota a gota una solución 5 N de ácido clorhídrico, y se agitó adicionalmente a 70 °C durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico saturada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/etanol) para obtener 321 mg de una mezcla de 1,1-dimetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 1,1-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un sólido de color pardo. Se añadieron 0,2 ml de trietilamina y 371 mg de dicarbonato de terc-butilo a una solución en cloroformo (1 ml) de 270 mg de la mezcla, y a continuación se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 51 mg de 1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo en forma de una sustancia amorfa incolora.

3) Producción de 1,1-dimetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:



25 Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético a una solución en cloroformo (1 ml) de 50 mg del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se diluyó con acetato de etilo, y se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 30 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa de color amarillo-blanco.

30 4) Producción de 2-(1,1-dimetil-6-nitro-3,4-dihidroisoquinolin)-2(1H)-il)-N,N-dimetil-2-oxoetanamina:

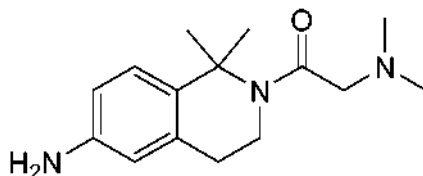


35 Se añadió el compuesto obtenido en el apartado 3) mencionado anteriormente a una solución en cloroformo (2 ml) de 0,024 ml de cloruro de cloroacetilo, a continuación se añadieron a esto 0,082 ml de trietilamina, y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y se diluyó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, y a continuación se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación para obtener 41 mg de 2-(cloroacetil)-1,1-dimetil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite de color amarillo. Se añadieron 0,22 ml de solución 2,0 M de dimetilamina/tetrahidrofurano a una solución en acetonitrilo (2 ml) de 41 mg del compuesto, y se agitaron a 60 °C durante 20 minutos. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua y agua salina saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, a continuación el disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en capa fina preparativa (cloroformo/metanol) para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,08 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,18 (2H, s), 2,96 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,30 (6H, s), 1,86 (6H, d, $J = 7,8$ Hz).

5) Producción de 2-[(dimetilamino)acetil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-amina:

5



En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron 20 mg de paladio al 10 % sobre carbono a una solución en metanol (3 ml) de 20 mg del compuesto obtenido en el apartado 4) mencionado anteriormente, a continuación se purgó con hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la purga con nitrógeno, esto se filtró a través de Celite para retirar la materia insoluble, y el disolvente se retiró por evaporación del filtrado para obtener 16 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa.

10

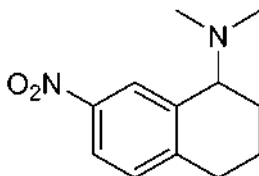
ESI-MS Encontrado: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.

15 Ejemplo de Producción 45:

Producción de N',N'-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,7-diamina

1) Producción de N,N-dimetil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina:

20



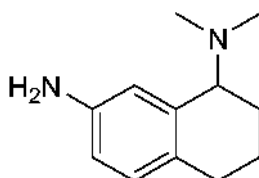
Con enfriamiento con hielo, se añadieron 0,16 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,29 ml de trietilamina a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 200 mg de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol obtenido de acuerdo con el método que se describe en el documento de Patente WO2004/087124, y se agitaron durante 1 hora. La materia insoluble se retiró a través de filtración a través de Celite, el disolvente se retiró por evaporación del filtrado, el residuo se disolvió en 3 ml de N,N-dimetilformamida, a continuación se añadieron a ello 1,55 ml de solución 2 M de dimetilamina/tetrahidrofurano, y se agitó durante una noche a 60 °C. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la solución de reacción, y a continuación se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y agua salina saturada, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 100 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25

30

2) Producción de N',N'-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,7-diamina:

35



Se añadieron 24 mg de cloruro de amonio y 500 mg de hierro a una solución en metanol (3 ml) de 100 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, y se agitaron a 70 °C durante 2 horas. La materia insoluble se retiró a través de filtración en caliente, y el disolvente se retiró por evaporación del filtrado. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación para obtener 80 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

40

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,96 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 7,8, 2,3$ Hz), 3,74-3,67 (1H,

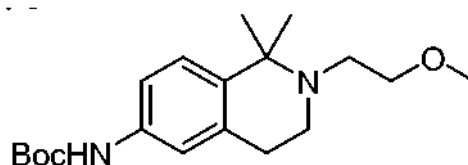
m), 3,49 (2H, s a), 2,64-2,54 (2H, m), 2,24 (6H, s), 1,95-1,83 (2H, m), 1,63-1,56 (2H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 191.

Ejemplo de Producción 46:

5

Producción de 2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

1) Producción de [2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo:

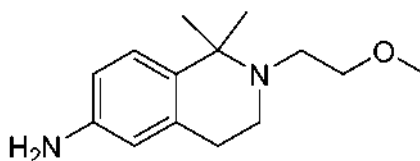


10

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 13-1), para el que, sin embargo, se usó el (1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4) en lugar del monohidrato de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina usado en el Ejemplo de Producción 13-1).

15

2) Producción de 2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina:



20

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 29-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en la reacción 1) mencionada anteriormente en lugar del [2-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]carbamato de terc-butilo usado en el Ejemplo de Producción 29-6).

25

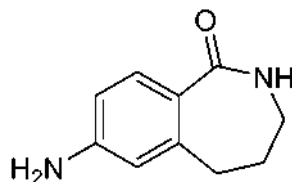
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 235.

Ejemplo de Producción 47:

Producción de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-amina

30

1) Producción de 7-amino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona:



35

Con enfriamiento con hielo, se añadieron 890 mg de azida sódica a una solución en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) de 2 g de 6-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona, y se agitaron a 40 °C durante 15 horas. El líquido de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, y se neutralizó con carbonato potásico. Esto se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con agua salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (cloroformo/metanol) para obtener 1,1 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

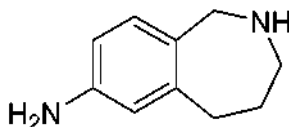
40

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,98 (1H, s), 3,89 (2H, s), 3,49 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,13 (2H, c, J = 6,3 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,01-1,94 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 177.

45

2) Producción de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-amina:



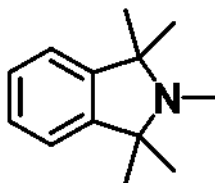
5 Se obtuvieron 250 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 21-2), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-ona usada en el Ejemplo de Producción 21-2).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 3,83 (2H, s), 3,57 (2H, s), 3,17 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,84 (2H, t, J = 5,6 Hz), 1,73-1,66 (2H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 163.

Ejemplo de Producción 48:

15 Producción de 5-amino-1,1,2,3,3-pentametilisoidolina

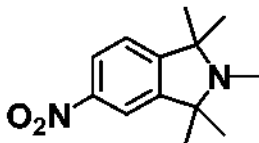
1) Producción de 1,1,2,3,3-pentametilisoidolina:



20 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 1,40 g de de cloruro de circonio a 6,0 ml de una solución en THF de 483 mg de N-metilftalimida, y se agitaron durante 30 minutos con refrigeración con hielo. Se añadieron a ello 18,7 ml de solución 0,96 M de cloruro de metilmagnesio/THF, y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. Con enfriamiento con hielo, se añadieron 20 ml de solución acuosa 5 M de hidróxido sódico al líquido de reacción, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano/acetato de etilo) para obtener 105 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,25-7,20 (2H, m), 7,17-7,13 (2H, m), 2,42 (3H, s), 1,33 (12H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 190.

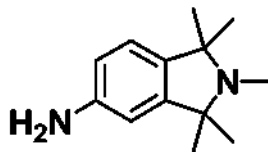
30 2) Producción de 5-nitro-1,1,2,3,3-pentametilisoidolina:



35 Se obtuvieron 63 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 19-2), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar de la 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona usada en el Ejemplo de Producción 19-2).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,42 (3H, s), 1,37 (6H, s), 1,36 (6H, s).

3) Producción de 5-amino-1,1,2,3,3-pentametilisindolina:

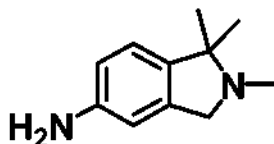


5 Se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-7), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente en lugar de la 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-7).

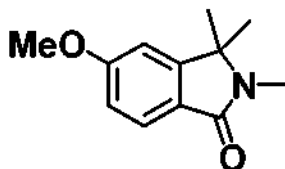
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,65 (2H, s a), 2,45 (3H, s a), 1,35 (12H, s a).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 205.

Ejemplo de Producción 49:

15 Producción de 5-amino-1,1,2-trimetilisindolina



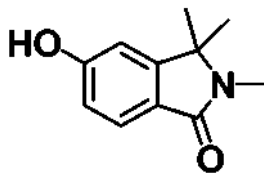
20 1) Producción de 5-metoxi-2,3,3-trimetilisindolin-1-ona:



25 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 96 mg de hidruro sódico al 60 % a 8,0 ml de una solución en DMF de 382 mg de 5-metoxi-3,3-dimetilisindolin-1-ona, y se agitaron durante 30 minutos con refrigeración con hielo. Se añadieron a ello 0,19 ml de yoduro de metilo, y se agitaron a temperatura ambiente durante 7 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa de cloruro sódico saturado, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 381 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,88 (3H, s), 3,01 (3H, s), 1,44 (6H, s).

35 2) Producción de 5-hidroxi-2,3,3-trimetilisindolin-1-ona:

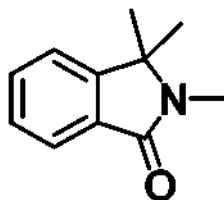


40 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 3,66 ml de solución 1,0 M de tribromuro de boro/diclorometano a 5,5 ml de una solución cloroformo de 376 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, y se agitaron durante 8 horas con refrigeración con hielo. Se añadieron 10 ml de agua al líquido de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice

(cloroformo/metanol) para obtener 339 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93-6,90 (2H, m), 3,02 (3H, s), 1,43 (6H, s).

3) Producción de 2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona:

5

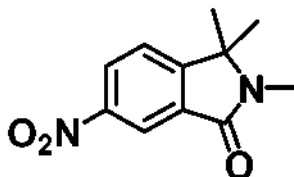


Se añadieron 179 mg de carbonato potásico a 4,3 ml de una solución en DMF de 185 mg del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente y 187 mg de 5-cloro-1-fenil-1H-tetrazol, y se agitaron a temperatura ambiente durante 13 horas. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió agua al residuo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), y el aceite incoloro resultante se disolvió en 9,0 ml de etanol, a continuación se añadieron a ello 200 mg de paladio al 10 % sobre carbono, y en una atmósfera de hidrógeno de 50 psi (345 kPa), esto se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El líquido de reacción se filtró, el catalizador se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para obtener 134 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (1H, dt, J = 7,4, 1,0 Hz), 7,54 (1H, dt, J = 1,0, 7,4 Hz), 7,43 (1H, dt, J = 1,0, 7,4 Hz), 7,42 (1H, dt, J = 7,4, 1,0 Hz), 3,04 (3H, s), 1,46 (6H, s).

20

4) Producción de 2,3,3-trimetil-6-nitroisoindolin-1-ona:



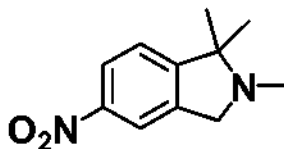
25

Se obtuvieron 158 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 19-2), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido el apartado 3) mencionado anteriormente en lugar de la 2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-3'(4'H)-ona usada en el Ejemplo de Producción 19-2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (1H, dd, J = 2,2, 0,5 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,3, 0,5 Hz), 3,07 (3H, s), 1,52 (6H, s).

30

5) Producción de 1,1,2-trimetil-5-nitroisoindolina:



35

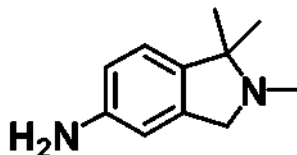
Se añadieron 2,40 ml de solución 1,17 M de borano/THF a 3,5 ml de una solución en THF de 155 mg del compuesto obtenido en el apartado 4) mencionado anteriormente, y se calentaron a reflujo durante 40 horas. Con enfriamiento con hielo, se añadieron 4 ml de ácido clorhídrico 1 M al líquido de reacción, y a continuación calentó a reflujo durante 1 hora. El líquido de reacción se hizo básico con solución acuosa 5 M de hidróxido sódico añadida a esto, y a continuación se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 63 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. Esto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 120 mg del

45

compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,13 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 8,07-8,06 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,98 (2H, s), 2,48 (3H, s), 1,29 (6H, s).

5 6) Producción de 5-amino-1,1,2-trimetilisoindolina:



10 Se añadieron 24 mg de paladio al 10 % sobre carbono a 3,0 ml de una solución en metanol de 120 mg del compuesto obtenido en el apartado 5) mencionado anteriormente, y en una atmósfera de hidrógeno, esto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se filtró, el catalizador se lavó con metanol, y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 100 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,92-6,88 (1H, m), 6,58-6,53 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,58 (2H, s a), 2,46 (3H, s), 1,23 (6H, s).

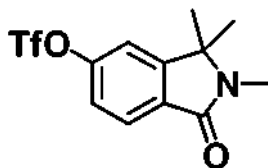
15 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 177.

Ejemplo de Producción 50:

Producción de 5-amino-2,3,3-trimetilisoindolina

20

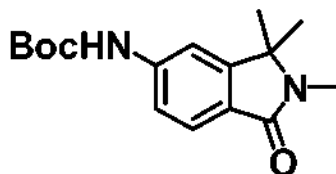
1) Producción de 5-(trifluorometanosulfonyl)oxi-2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona:



25 Con enfriamiento con hielo, se añadieron 0,192 ml de trietilamina y 0,174 ml de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico a 4,3 ml de una solución en cloroformo de 165 mg de la 5-hidroxi-2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 49-2, y se agitaron durante 1 hora con refrigeración con hielo. Se añadieron 2 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo) para obtener 257 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (1H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,37-7,32 (2H, m), 3,05 (3H, s), 1,49 (6H, s).

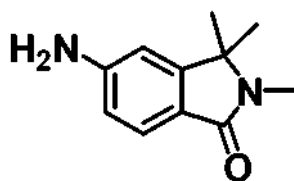
35 2) Producción de 5-(terc-butoxicarbonil)amino-2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona:



40 Una mezcla de 255 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, 111 mg de carbamato de terc-butilo, 9 mg de acetato de paladio, 91 mg de XANTPHOS (nombre comercial), 514 mg de carbonato de cesio y 8,0 ml de THF se agitó a 70 °C durante 13 horas. El líquido de reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol) para obtener 110 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido.

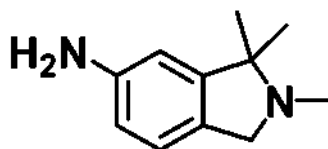
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,83 (1H, s a), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 6,72 (1H, s a), 3,01 (3H, s), 1,45 (6H, s).

3) Producción de 5-amino-2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona:



- 5 Una mezcla de 110 mg del compuesto obtenido en el apartado 2) mencionado anteriormente y 0,50 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (cloroformo) para obtener 89 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,00 (2H, s a), 2,98 (3H, s), 1,41 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 191.

15 4) Producción de 5-amino-2,3,3-trimetilisoindolina:



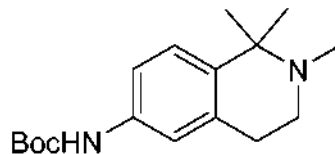
- 20 Se añadieron 29 mg de hidruro de litio y aluminio a 3,8 ml de una solución en THF de 89 mg de 5-amino-2,3,3-trimetilisoindolin-1-ona, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadieron a ello 0,05 ml de solución acuosa 5 M de hidróxido sódico, y el disolvente se retiró por evaporación a presión reducida. Se añadió metanol al 10 %/cloroformo al residuo, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano/acetato de etilo) para obtener 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,97 (1H, dd, J = 8,0, 0,5 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,82 (2H, s), 3,60 (2H, s a), 2,44 (3H, s), 1,22 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 177.

Ejemplo de Producción 51:

30

Producción de 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

1) Producción de (1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbamato de terc-butilo:

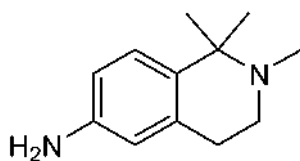


35

Se añadieron 10 ml de solución 0,3 M de 1/2 ZnCl₂·NaBH₃CN/metanol al compuesto obtenido en el Ejemplo de Producción 29-4), a continuación se añadieron a ello 0,57 ml de solución acuosa al 37 % de formaldehído, y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por evaporación, a continuación el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y agua salina saturada, y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener 432 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

40

2) Producción de 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina:



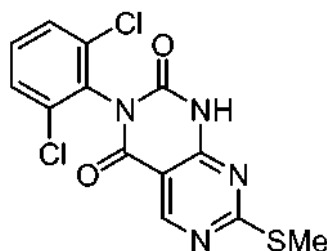
5 Se añadieron 8 ml de ácido trifluoroacético a una solución en cloroformo (2 ml) de 432 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por evaporación, el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se hizo que tuviera un pH de 9 con solución acuosa 5 N de hidróxido sódico añadida a esto. Esto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua salina saturada/solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por evaporación a presión reducida para obtener 277 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo-pardo.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,52 (2H, s), 2,85 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,36 (6H, s).

15 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 191.

Ejemplo de Producción 52:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



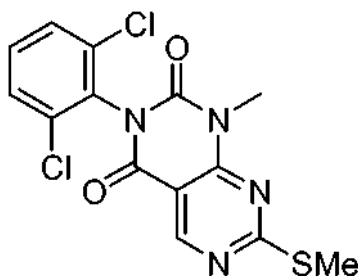
20 Se añadieron 315 mg de hidruro sódico a una solución en N,N-dimetilformamida (15 ml) de 1,0 g de 4-amino-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo, y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 970 mg de isocianato de 2,6-diclorofenilo al líquido de reacción, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, y la fase orgánica se separó. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El sólido precipitado se solidificó con metanol, y el sólido se recogió a través de filtración para obtener 1,43 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,93 (1H, s), 9,01 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 2,57 (3H, s).

30 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 354.

Ejemplo de Producción 53:

35 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



40 Se añadieron 211 μl de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 105 μl de yoduro de metilo a una solución en N,N-dimetilformamida (5 ml) de 500 mg de la 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

obtenida en el Ejemplo de Producción 52, y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se añadió a acetato de etilo y solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico con agitación, y la fase orgánica se separó. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto se solidificó con metanol para obtener 420 mg del compuesto del título en forma

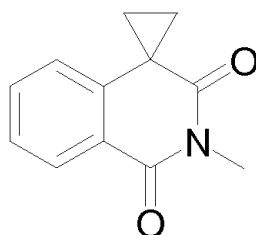
5 de un sólido de color amarillo.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,11 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,55 (3H, s), 2,65 (3H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 368.

10 Ejemplo de Producción 54:

Producción de diclorhidrato de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

1) Producción de 2'-metil-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-1',3'(2'H)-diona

15



A una solución de *N*-metilhomoftalimida (4,05 kg), 1,2-dibromoetano (2,39 l), y Bu₄NHSO₄ (785 g) en *N,N*-dimetilformamida (32 l) se añadieron K₂CO₃ (6,39 kg) y *N,N*-dimetilformamida (8,5 l) a temperatura ambiente. A continuación, la solución se calentó a 70 °C, y se agitó durante 2 horas a 68 ~ 70 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción a 40 °C, se añadió agua (81 l). Después de que la suspensión se agitara durante 1 hora a 40 °C, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró, y el cristal húmedo obtenido se lavó con una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua (*N,N*-dimetilformamida : agua = 1 : 1, 20 l), dos veces, y agua (20 l), secuencialmente. Se secó a temperatura ambiente con flujo de N₂ durante varias horas y a continuación a presión reducida durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color rosa pálido (4,67 kg, ensayo de 4,30 kg, 92 % de rendimiento).

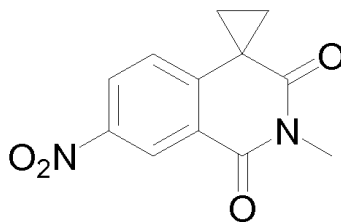
20

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,26 (1H, dd, J = 7,9, 0,9 Hz), 7,59-7,54 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,41 (3H, s), 2,14 (2H, dd, J = 7,9, 4,0 Hz), 1,63 (2H, dd, J = 7,9, 4,0 Hz).

30

2) Producción de 2'-metil-7'-nitro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-1',3'(2'H)-diona



A una mezcla enfriada de de H₂SO₄ (9,80 l) y HNO₃ (4,90 l) se añadió el compuesto preparados mediante el procedimiento 1) (4,65 kg) a 0 ~ 5 °C durante 2 horas. La suspensión obtenida se agitó durante 1 hora a 0 ~ 5 °C. La mezcla se diluyó con ácido acético (19 l) por debajo de 10 °C. A continuación la solución obtenida se vertió en agua enfriada (90 l) durante 1 hora. Se usaron ácido acético (5,5 l) y agua (8 l) para aclarar. La suspensión de color amarillo obtenida se agitó durante una noche a 10 °C. Después de que la suspensión se filtrara, el cristal húmedo obtenido se lavó con agua (25 l), dos veces. Se secó a temperatura ambiente con un flujo de N₂ durante 3,5 h, a continuación a presión reducida durante una noche para proporcionar el compuesto en bruto en forma de un cristal de color amarillo pálido (6,57 kg, ensayo de 4,93 kg, 94 % de rendimiento). El cristal en bruto se suspendió en MTBE (62 l) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se filtrara, el cristal húmedo obtenido se lavó con MTBE (24 l, 12 l), dos veces. Se secó a temperatura ambiente con flujo de N₂ durante 1 h, a continuación a presión reducida durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (4,76 kg, ensayo de 4,52 kg, 92 % recuperado).

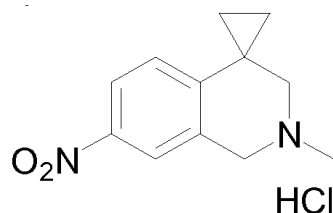
35

40

45

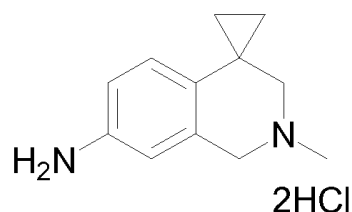
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,44 (3H, s), 2,32 (2H, dd, J = 8,2, 4,2 Hz), 1,77 (2H, dd, J = 8,2, 4,2 Hz).

3) Producción de clorhidrato de 2'-metil-7'-nitro-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]



- 5 El compuesto preparado mediante el procedimiento 2) (4003 g) se suspendió en tetrahidrofurano (28 l) y la mezcla se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota BH₃-DMS (6,39 l) a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 57-62 °C durante 24 h, y a continuación a 60-65 °C durante 24 horas con flujo de N₂. Se añadió tetrahidrofurano (2,43 l) después de 20 h, a causa de la disminución de la cantidad disolvente. Después de que la solución se enfriara a 10 °C, se añadió lentamente etanol (24 l). Se agitó durante un período adicional de 1 hora. La solución se calentó a continuación para retirar el tetrahidrofurano con el baño de temperatura controlado de 80 a 100 °C. La temperatura de la solución alcanzó finalmente 75 °C. Después de que se hubiera retirado casi todo el tetrahidrofurano, se añadió HCl 3 M (40 l) y la solución se calentó a 78 °C durante 2 horas. Después de que la solución se enfriara a 10 °C, se añadieron NaOH 5 M (32 l) y diclorometano (40 l) con refrigeración (< 15 °C) y la fase orgánica se separó. Después de que la fase de agua se extrajera con diclorometano (60 l), se filtró para retirar los materiales insolubles y se extrajo de nuevo con diclorometano (20 l). La fase orgánica combinada se concentró hasta 30 l. El disolvente se cambió a tolueno y su volumen se redujo hasta 20 l. A la solución, se añadieron tolueno (60 l) y carbón activado (400 g), y se agitó durante una noche. Después de la filtración, se lavó con tolueno (12 l), dos veces. La fase de agua que permaneció en la solución de tolueno se retiró por separación y la fase orgánica se secó a través de sulfato sódico (2 kg). Después de la filtración, el agente seco se lavó con tolueno (5 l), dos veces. Se añadió en porciones HCl 4 M-dioxano (3,75 l) a la solución combinada a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró. El cristal obtenido se lavó dos veces con tolueno (20 l) y se secó al vacío durante un día para proporcionar el producto del título (3,19 kg, ensayo de 2,27 kg de anilina libre, 64,0 % de rendimiento). RMN ¹H de base libre (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,77 (2H, s), 2,56 (2H, s), 2,48 (3H, s), 1,17-1,11 (2H, m), 1,10-1,05 (2H, m).

4) Producción de diclorhidrato de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina

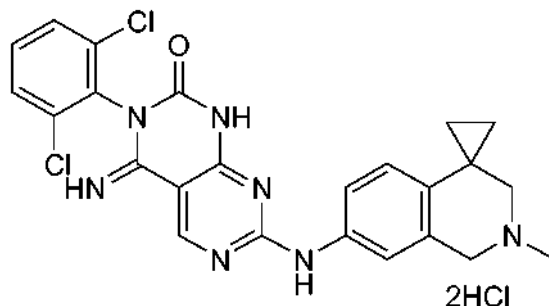


- 30 A una solución de compuesto preparado mediante el procedimiento 3) (5,9 kg, 4,0 kg en forma libre) en etanol (20 l) se añadió polvo de cinc (4,79 kg) a 70 °C durante 10 minutos, y a continuación HCl 12 M (10,69 l) en etanol (12 l) durante 60 minutos a 70 ~ 78 °C. La suspensión de color amarillo obtenida se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después de enfriar a 5 °C, se añadieron diclorometano (53,24 kg) y NaOH 5 M (37,74 kg). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de Celite. La torta húmeda se lavó con la mezcla de agua y diclorometano (1:1, 20 l), dos veces. El filtrado y los lavados se combinaron y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (53,05 kg, 26,63 kg), dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con NaOH 1 M (20 l) y agua (20 l). La fase orgánica obtenida se evaporó y el disolvente se cambió a 2-propanol. El volumen se ajustó a 40 l. A continuación, la solución se trató con carbón activado (400 g) durante 40 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el carbón húmedo se lavó con 2-propanol (20 l), dos veces. Al filtrado y los lavados combinados se añadió HCl 2 M en etanol (18,3 l) durante 60 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y el cristal húmedo se lavó con 2-propanol (12 l), dos veces. Se secó a temperatura ambiente con flujo de N₂ durante varias horas, y a continuación a presión reducida durante una noche para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo pálido (6,35 kg, ensayo de 3,83 kg de anilina libre, rendimiento cuantitativo).
- 45 RMN ¹H de base libre (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,50-6,48 (2H, m), 6,38-6,36 (1H, m), 3,61 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,49 (2H, s), 2,42 (3H, s), 0,91 (2H, dd, J = 6,3, 4,6 Hz), 0,81 (2H, dd, J = 6,3, 4,6 Hz).
ESI-MS encontrado: M/Z [M+H] 189.

Ejemplo 1:

Producción de diclorhidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



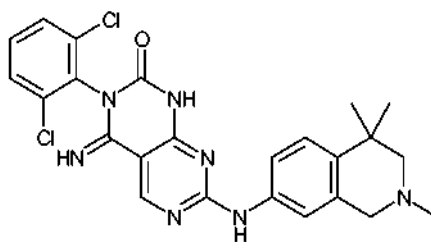
Una solución en 1-butanol de 1,5 g de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 1, 1 g de la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 10, y 0,83 g de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se agitó a 90 °C durante 15 minutos. El líquido de reacción se enfrió, a continuación se diluyó con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y a continuación agua salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto poco purificado obtenido de ese modo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona. Esto se disolvió en un disolvente mixto de cloroformo/metanol, y se añadieron a esto 1,5 equivalentes de solución acuosa de ácido clorhídrico, y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, el disolvente se retiró por evaporación, y el residuo se lavó con acetato de etilo para obtener 1,5 g (rendimiento, 64 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,79-7,68 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,59 (2H, s), 2,44 (2H, s), 2,32 (3H, s), 0,90-0,81 (4H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 494.

25 Ejemplo 2:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30

Una solución en 1-butanol (15 ml) de 108 mg de la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 1, 60 mg de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina producida de acuerdo con el método que se describe en el documento de Patente WO2005/023807, y 60 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se agitó a 90 °C durante 15 minutos. El producto poco purificado obtenido por retirada del disolvente a través de evaporación se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 102 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

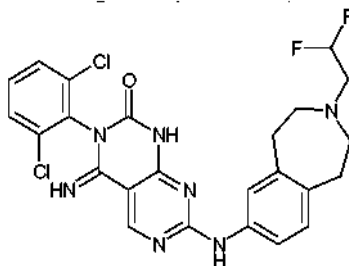
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,99 (1H, s a), 7,40-7,58 (5H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,57 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,43 (3H, s), 1,32 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

Ejemplo 3:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 15 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (1H, s a), 10,06 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,79-7,43 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 55,9, 4,3 Hz), 2,96-2,68 (10H, m).

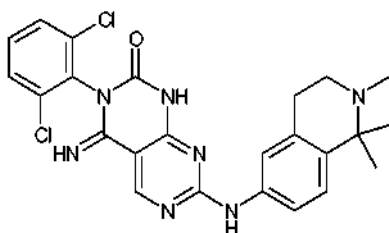
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 532.

15

Ejemplo 4:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 450 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (1H, s), 10,02 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,76-7,41 (5H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,73 (3H, s), 2,32 (4H, s), 1,29 (6H, s).

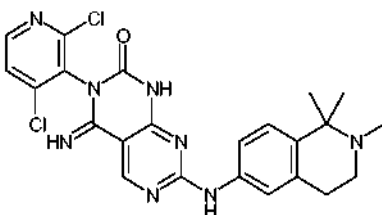
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

30

Ejemplo 5:

Producción de 3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



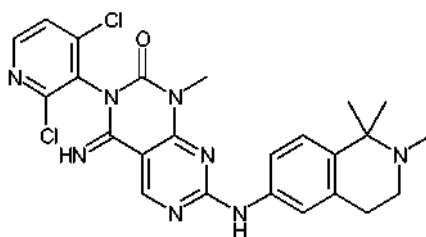
Se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina

obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 6 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,93 (1H, s), 8,43 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,89-2,95 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,44 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 498.

Ejemplo 6:

- 10 Producción de 3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-1-metil-7-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

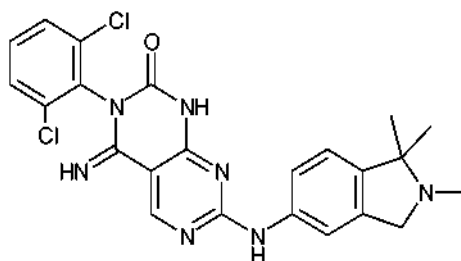


- 15 Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 9 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,65-7,40 (5H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,93-3,71 (3H, m), 3,62 (1H, dd, J = 8,4, 4,8 Hz), 2,94-2,76 (4H, m), 2,60-2,44 (3H, m), 2,11-1,99 (1H, m), 1,75-1,63 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,36 (3H, s).
25 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 566.

Ejemplo 7:

- 30 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

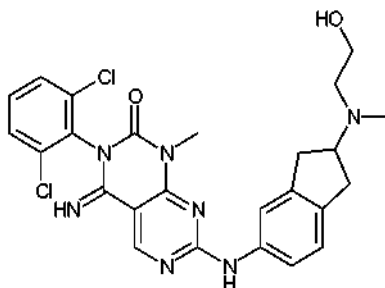


- 35 Se obtuvieron 85 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 5-amino-1,1,2-trimetilisoindolina obtenida en el Ejemplo de Producción 49 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (1H, s a), 10,08 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s a), 7,87-7,40 (5H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,80 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,16 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 8:

5 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((2S*)-2-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-((2R*)-2-[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



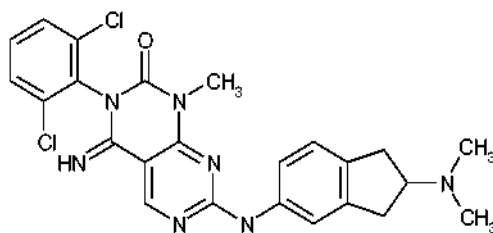
10 Los compuestos del título, 79 mg y 82 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron el 2-[[[(2S*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]](metil)amino]etanol o el 2-[[[(2R*)-5-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]](metil)amino]etanol obtenidos en el Ejemplo de Producción 18 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,03 (1H, s a), 7,68-7,48 (4H, m), 7,44-7,33 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,61 (3H, s), 3,57-3,48 (1H, m), 3,14-3,05 (2H, m), 2,91 (2H, td, J = 16,5, 8,0 Hz), 2,63 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,30 (3H, s).

20 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

Ejemplo 9:

25 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((2S*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-((2R*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30 Los compuestos del título, 67 mg y 91 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (2S*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina, y la (2R*)-N²,N²-dimetil-indano-2,5-diamina obtenidas en el Ejemplo de Producción 17 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

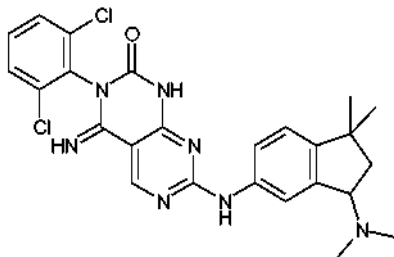
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,20 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,82-6,63 (4H, m), 6,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,77 (3H, s), 2,36-2,26 (3H, m), 2,11-2,02 (2H, m), 1,54 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 497.

Ejemplo 10:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[3-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la N¹,N¹,3,3-tetrametilindano-1,6-diamina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

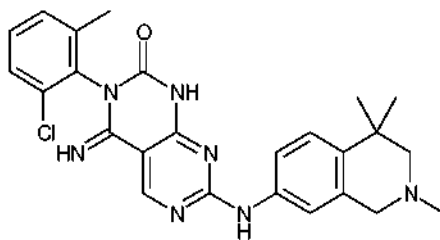
10

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,57 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 7,14-7,20 (1H, s a), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,59 (1H, m), 2,33 (6H, s), 1,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 1,39 (3H, s), 1,21 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

Ejemplo 11:

Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-[[2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



20

Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona del Ejemplo 2.

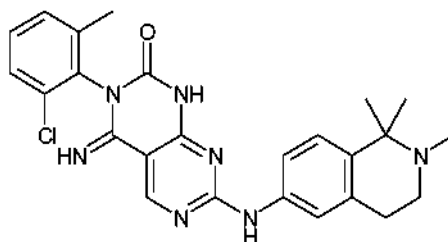
25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,02 (1H, s), 7,30-7,50 (5H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,55 (2H, s), 2,48 (2H, s), 2,43 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,32 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 476.

Ejemplo 12:

Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



35

Se obtuvieron 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-amina

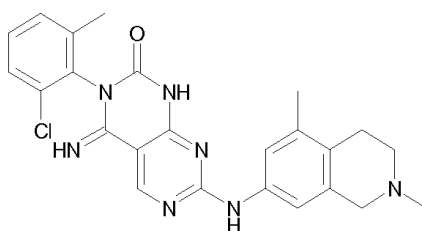
obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,36-7,55 (5H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,90-2,96 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,45 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 476.

Ejemplo 13:

10 Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-7-[[2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



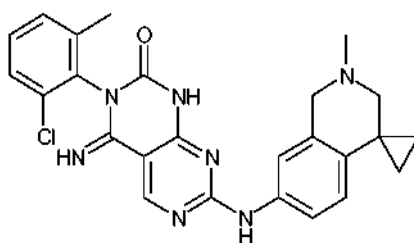
15 Se obtuvieron 7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,33-7,50 (6H, m), 3,67 (2H, s), 2,89-2,85 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,24 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 462.

25 Ejemplo 14:

Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30 Se obtuvieron 23 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 10 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

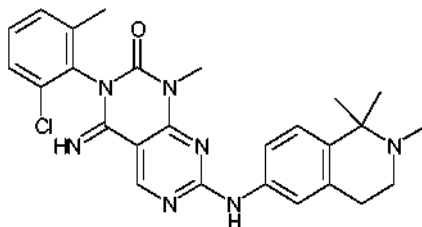
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆)δ: 11,69 (1H, s a), 9,99 (1H, s a), 9,08 (1H, s), 8,75 (1H, s), 7,56-7,29 (4H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,57 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,13 (4H, s), 0,91-0,86 (2H, m), 0,84-0,79 (2H, m).

40 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 474.

Ejemplo 15:

Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-1-metil-7-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metil-fenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 8 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

10

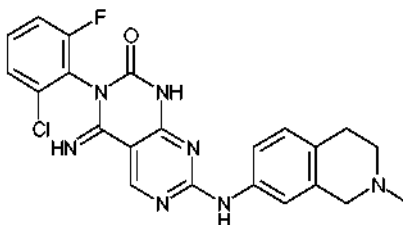
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,09 (1H, S), 7,54-7,22 (6H, M), 3,63 (3H, S), 3,00-2,91 (4H, M), 2,51 (3H, S), 2,22 (3H, S), 1,48 (6H, S).

15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 489.

Ejemplo 16:

20 Producción de 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



25

Se obtuvieron 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 3 en lugar de la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

30

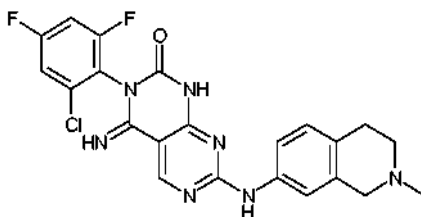
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,25-7,54 (5H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,63 (2H, s), 2,93 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,76 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,47 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 452.

Ejemplo 17:

35

Producción de 3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



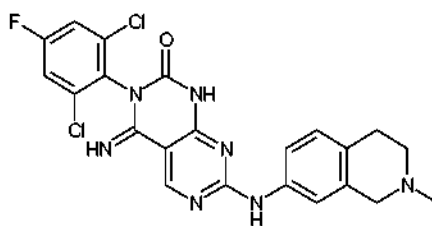
40

Se obtuvieron 19 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 5 en lugar

5 de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,93 (1H, s), 7,43 (1H, s a), 7,38 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04-7,09 (1H, m), 3,63 (2H, s), 2,93 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,48 (3H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 470.

10 Ejemplo 18:

Producción de 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



15

Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 4 en lugar de

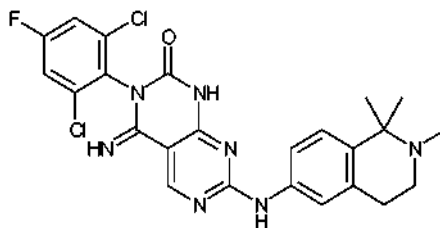
20 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,96 (1H, s), 7,30-7,50 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,64 (2H, s), 2,94 (2H, s), 2,77 (3H, s), 2,48 (3H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 486.

25

Ejemplo de Producción 19:

Producción de 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

30



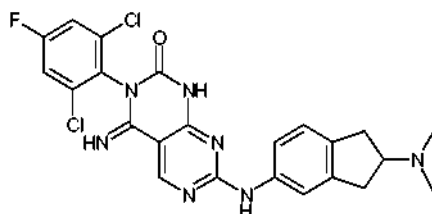
35

Se obtuvieron 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 51 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 4 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,95 (1H, s), 7,44-7,48 (2H, m), 7,35 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,91-2,96 (4H, m), 2,44 (3H, s), 1,44 (6H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 515.

Ejemplo 20:

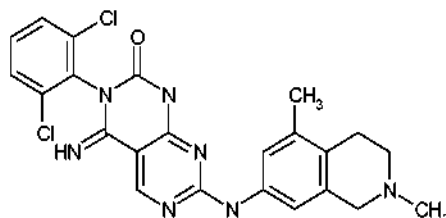
10 Producción de 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-7-[(2R*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}-4-imino-3,4-
 5 dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-7-[(2S*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-
inden-5-il]amino}-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



10 Los compuestos del título, 6,0 mg y 5,0 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color
 blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (2S*)-N²,N²-
 dimetilindano-2,5-diamina, y la (2R*)-N²,N²-dimetil-indano-2,5-diamina obtenidas en el Ejemplo de Producción 17 en
 lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-dicloro-4-
 fluorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 4 en lugar de
 15 la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,17 (1H, s), 6,85 (1H, s), 6,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,33
 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,35-2,25 (3H, m), 2,10-1,99 (2H, m), 1,53 (6H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 501.

Ejemplo 21:

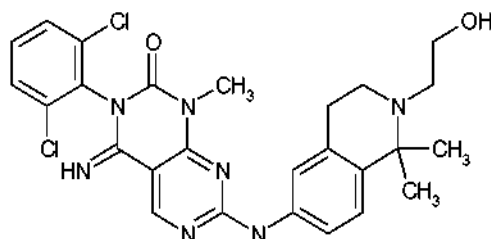
20 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]amino}-4-imino-3,4-
dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



25 Se obtuvieron 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo
 método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina en
 lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,46-7,5 (3H, m), 7,32 (1H, a), 7,24 (1H, a), 3,62 (2H, s), 2,78 (4H, s a),
 2,47 (3H, s), 2,23 (3H, s).
 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 22:

35 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]amino}-4-imino-1-
metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



40

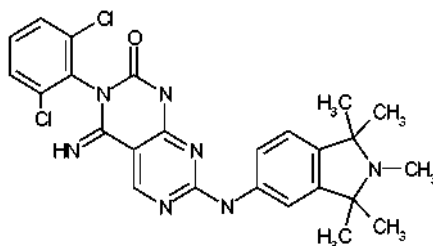
Se obtuvieron 5 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el clorhidrato de 2-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol obtenido en el Ejemplo de Producción 29 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 se usó en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,01 (1H, s), 7,63-7,44 (5H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,59 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,89 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,44 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 540.

Ejemplo 23:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2,3,3-pentametil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



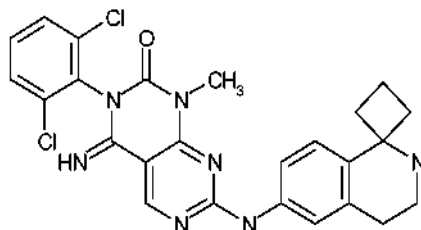
Se obtuvieron 77 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 5-amino-1,1,2,3,3-tetrametilisoindolina obtenida en el Ejemplo de Producción 48 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,90 (1H, s a), 10,09 (1H, s a), 9,11 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,01-7,37 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,33 (3H, s), 1,29 (6H, s), 1,24 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

Ejemplo de Producción 24:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



Se obtuvieron 70 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 30 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

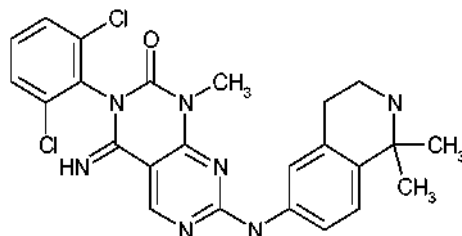
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,19 (1H, s), 9,15 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,63-7,55 (3H, m), 7,49-7,43 (3H, m), 3,48 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,65 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,35-2,30 (2H, m), 2,08-2,01 (3H, m), 1,94-1,89 (1H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 508.

Ejemplo 25:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de una sustancia de color blanco amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 29-3) en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 se usó en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

10

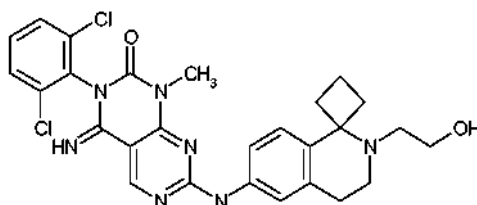
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,02 (1H, s), 7,66-7,43 (5H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,59 (3H, s), 3,24 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,1 Hz), 1,55 (6H, s).

15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

Ejemplo 26:

20 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2'-(2-hidroxietil)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



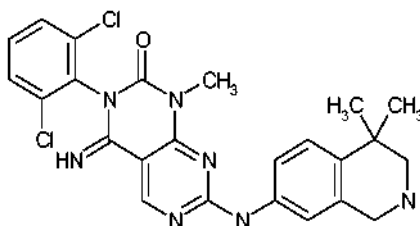
25 Se obtuvieron 23,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-(6'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin-2'-il]etanol en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,22 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,64-7,56 (3H, m), 7,52-7,45 (3H, m), 4,34 (1H, s), 3,49 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,99-2,93 (2H, m), 2,72-2,66 (2H, m), 2,41-2,36 (2H, m), 2,32-2,27 (2H, m), 2,18-2,10 (2H, m), 2,01-1,92 (1H, m), 1,90-1,82 (1H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 552.

Ejemplo 27:

35 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



40

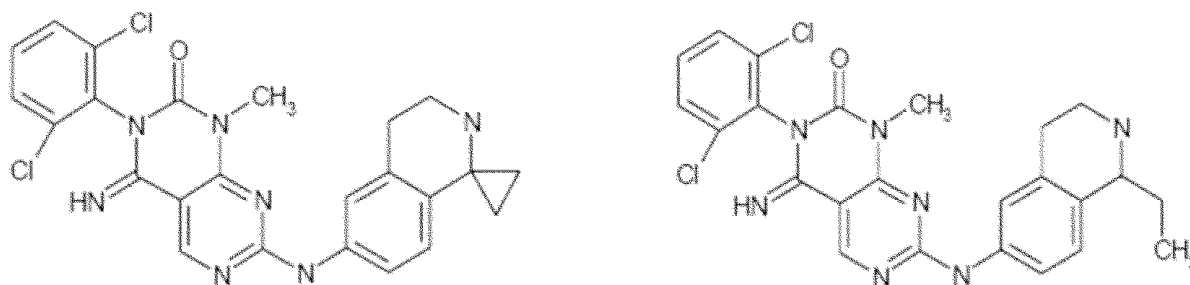
Se obtuvieron 160 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,41-7,60 (5H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,04 (2H, s), 3,64 (3H, s), 2,91 (2H, s), 1,33 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

10 Ejemplo 28:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



Se obtuvieron 14 mg de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 6'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]-2'-carboxilato de terc-butilo obtenido en la reacción del Ejemplo de Producción 19-5) en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona. Además, como producto secundario, se obtuvieron 30 mg de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color blanco.

3-(2,6-Diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,19-8,89 (1H, m), 7,64-7,53 (1H, m), 7,50 (2H, t, J = 4,1 Hz), 7,41-7,32 (3H, m), 6,61 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,58 (3H, s), 3,18 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,1 Hz), 1,09-1,05 (2H, m), 1,03-0,98 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 493.

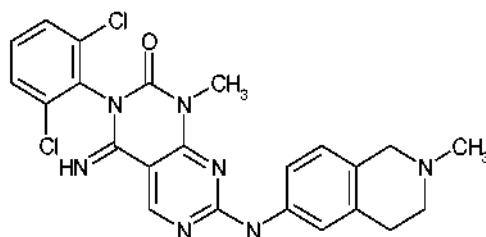
3-(2,6-Diclorofenil)-7-[(1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,27-9,00 (1H, m), 7,50 (3H, d, J = 8,6 Hz), 7,42-7,35 (3H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 3,59 (3H, s), 3,24 (1H, dt, J = 12,4, 5,3 Hz), 3,01-2,95 (1H, m), 2,89-2,69 (2H, m), 1,95-1,87 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 495.

40 Ejemplo 29:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-amina en lugar

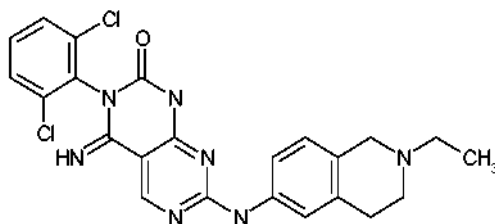
de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,46-7,60 (5H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,64 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,49 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 481.

Ejemplo 30:

10 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-([2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



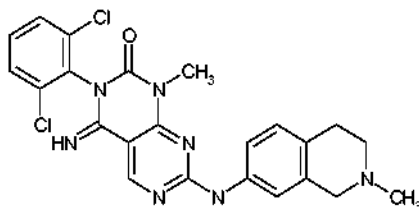
15 Se obtuvieron 111 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 34 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (1H, s), 10,07 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,70-7,52 (5H), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,53 (2H, s), 2,84 (2H, m), 2,67 (2H, m), 2,53-2,52 (2H), 1,20 (3H, d, J = 7,6 Hz).

20 ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 31:

25 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-7-([2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30 Se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 se usó en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

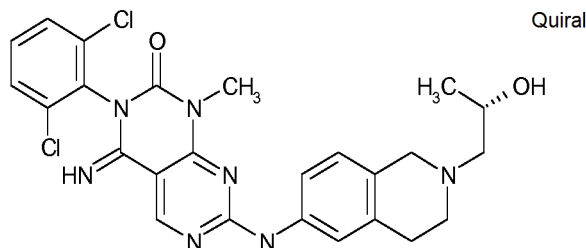
35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,66 (2H, s), 3,63 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,49 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 481.

Ejemplo 32:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((2-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il])amino)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 20,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el (2S)-1-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol obtenido en el Ejemplo de Producción 35 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (1H, s), 10,23 (1H, s), 9,19 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, s), 7,52-7,48 (2H), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,40 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,88 (1H, m), 3,58 (2H, s), 3,51 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,44 (1H, dd, J = 12,4, 7,6 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 12,4, 5,2 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz).

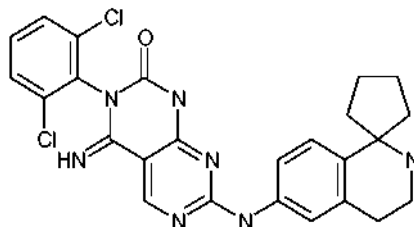
15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

Ejemplo 33:

20

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



25

Se obtuvieron 78,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 31 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

30

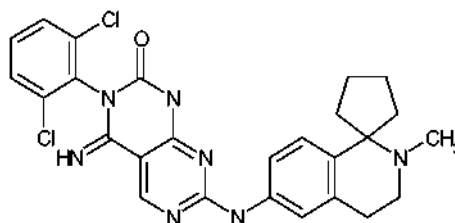
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,97 (1H, s), 9,07 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,52-7,44 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 1,83-1,70 (8H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 508.

Ejemplo 34:

35

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopentano-1,1'-isoquinolin]-6'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



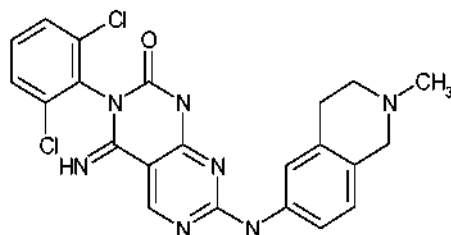
40

Se obtuvieron 15,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo 33 en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,76-7,54 (3H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,73 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,23 (3H, s), 2,05-1,98 (2H, m), 1,79-1,70 (6H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 522.

10 **Ejemplo 35:**

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



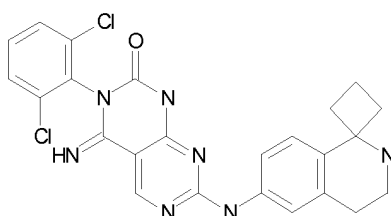
15

Se obtuvieron 17 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (1H, s a), 10,03 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,74-7,58 (3H, m), 7,51-7,44 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,42 (2H, s), 2,81 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,32 (3H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 470.

25 **Ejemplo 36:**

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4',-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



30

Se obtuvieron 95,6 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 30 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

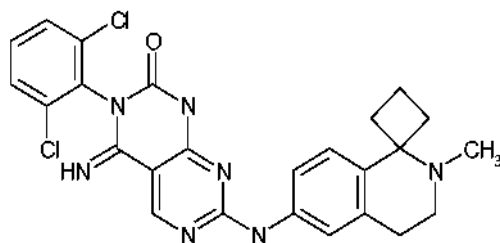
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,00 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,66-7,60 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (1H, s), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,87 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,35-2,26 (2H, m), 2,08-2,03 (3H, m), 1,96-1,88 (1H, m).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 494.

40

Ejemplo 37:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-isoquinolin]-6'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo 36 en lugar de la 7'-nitro-1',2'-dihidro-3'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,03 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,73-7,54 (4H, m), 7,51-7,41 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,33 (2H, dd, J = 20,6, 9,4 Hz), 2,20 (3H, s), 2,15-2,07 (2H, m), 1,99-1,83 (2H, m).

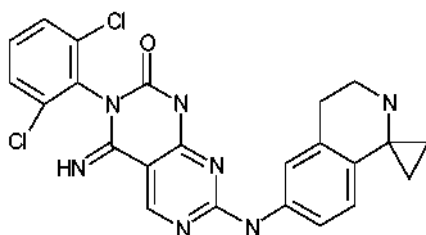
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 508.

15

Ejemplo 38:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-(3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-ilamino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 6'-amino-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]-2'-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Producción 19 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18-8,85 (1H, m), 7,64-7,28 (5H, m), 6,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,17 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,89 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,13-0,99 (4H, m).

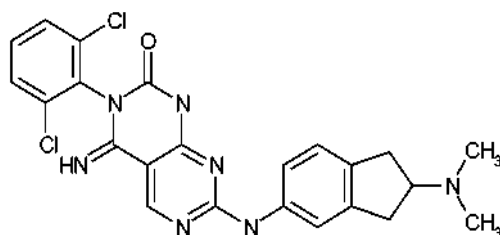
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 479.

30

Ejemplo 39:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(2S*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(2R*)-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino}-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35

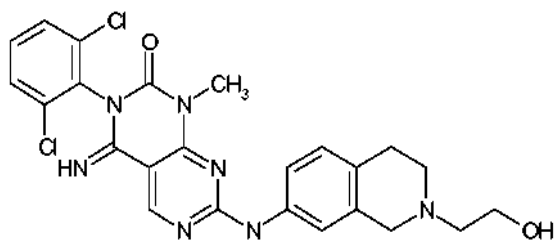


Los compuestos del título, 350 mg y 280 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (2S*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina, y la (2R*)-N²,N²-dimetilindano-2,5-diamina obtenidas en el Ejemplo de Producción 17 en lugar de 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,79 (1H, s), 10,05 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,76 (1H, s a), 7,61 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,00-2,92 (3H, m), 2,75-2,69 (2H, m), 2,20 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 483.

Ejemplo 40:

- 10 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxiethyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

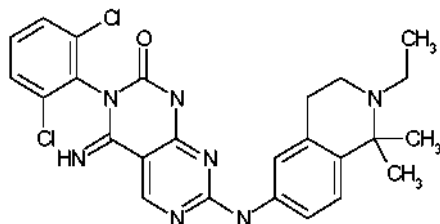


- 15 Se obtuvieron 170 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 7 en lugar de la 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona usada en el Ejemplo 2, y se usó 2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina usada en el Ejemplo 2.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,41-7,58 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,77 (2H, s), 3,63 (3H, s), 2,89-2,95 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 5,6 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 512.

- 25 **Ejemplo 41:**

- 30 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



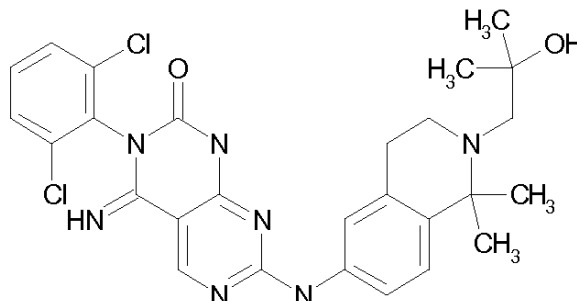
- 35 Se obtuvieron 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-etil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 41 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (1H, s), 10,01 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81-7,40 (5H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,36-3,27 (2H, m), 2,72 (4H, s), 1,29 (6H, s), 1,05 (3H, t, J = 6,8 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

Ejemplo 42:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 1-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilpropan-2-ol obtenido en el Ejemplo de Producción 42 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,78-7,40 (5H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,05-3,96 (1H, m), 2,92 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,73 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,39 (2H, s), 1,26 (6H, s), 1,11 (6H, s).

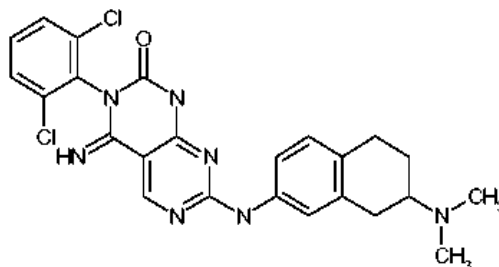
15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 554.

Ejemplo 43:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[[(7S*)-7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[[(7R*)-7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



25

Los compuestos del título, 51 mg y 60 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina y la (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,7-diamina obtenidas en el Ejemplo de Producción 39 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

30

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (1H, s), 10,01 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,74-7,57 (3H, m), 7,50-7,39 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,88-2,75 (3H, m), 2,72-2,63 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,00-1,94 (1H, m), 1,58-1,47 (1H, m).

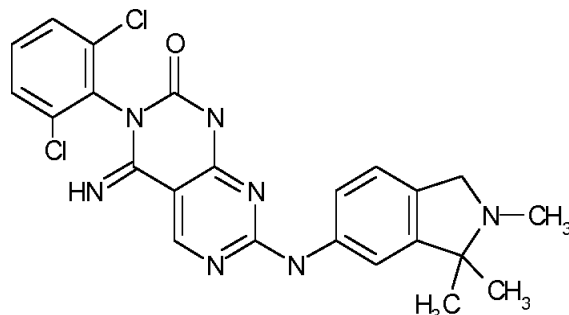
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

35

Ejemplo 44:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 83 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 5-amino-2,3,3-trimetilisoindolina obtenida en el Ejemplo de Producción 50 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

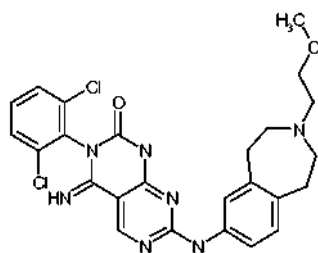
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,89 (1H, s a), 10,10 (1H, s a), 9,12 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,96-7,38 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,77 (2H, s), 2,35 (3H, s), 1,21 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

15 Ejemplo 45:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 13 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

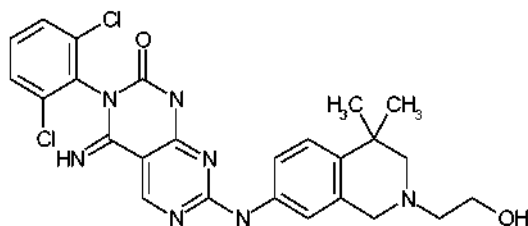
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,04 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,59 (3H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,44 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,23 (3H, s), 2,85-2,76 (4H, m), 2,67-2,54 (6H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

30 Ejemplo 46:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxiethyl)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



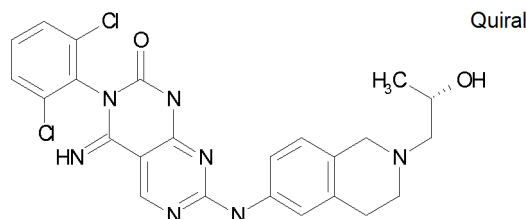
Se obtuvieron 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 2-(7-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,98 (1H, s a), 7,40-7,58 (5H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,77 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,68 (3H, s), 2,68 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,54 (2H, s), 1,32 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

Ejemplo 47:

- 10 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-({2-[(2S)-2-hidroxiopropil]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il}amino)-4-imino-3,4-dihidropirimidof[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



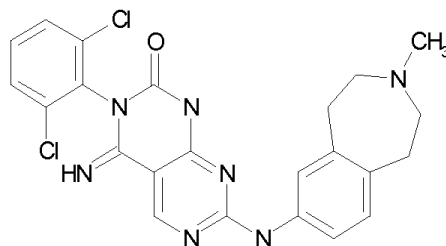
- 15 Se obtuvieron 24,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el (2S)-1-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol obtenido en el Ejemplo de Producción 35 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (1H, s), 10,07 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,65-7,52 (5H), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,39 (1H, s), 3,88 (1H, s), 3,58 (2H, s), 2,83 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,40 (1H, dd, J = 12,4, 7,2 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 12,4, 5,2 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 512.

Ejemplo 48:

- 25 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimidof[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



- 30 Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 11 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

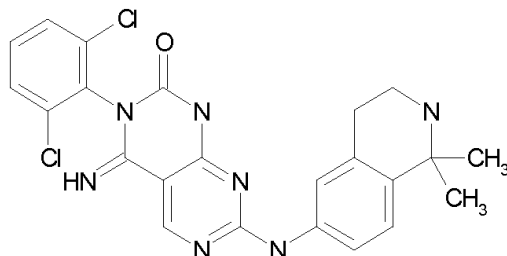
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,04 (1H, s a), 9,10 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 7,76-7,59 (3H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,87-2,78 (4H, m), 2,47-2,41 (4H, m), 2,25 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 49:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 5,4 mg del compuesto del título en forma de una sustancia amorfa incolora de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 29-3) en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,98 (1H, s), 7,62-7,45 (5H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,86 (2H, t, J = 6,1 Hz), 1,48 (6H, s).

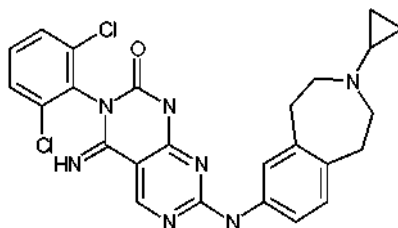
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

15

Ejemplo 50:

Producción de 7-[(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 12 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,76-7,68 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 2,84-2,65 (8H, m), 1,83-1,77 (1H, m), 0,49-0,34 (4H, m).

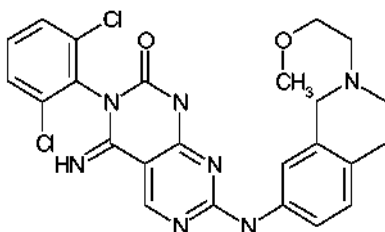
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 508.

30

Ejemplo 51:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



Se obtuvieron 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 25 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

40

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s a), 8,88 (1H, s a), 7,75-7,57 (3H, m), 7,49-7,41 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,58 (2H, s), 3,52 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,26 (3H, s), 2,75-2,72 (2H, m), 2,71-2,67 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 5,9 Hz).

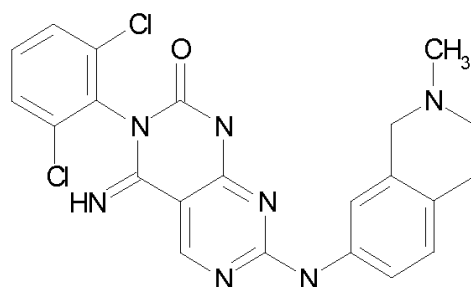
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 512.

5

Ejemplo 52:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

10



Se obtuvieron 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 22 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,04 (1H, s a), 9,10 (1H, s a), 8,87 (1H, s a), 7,72 (1H, s a), 7,63-7,5 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,47 (2H, s), 2,76 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,57 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,33 (3H, s).

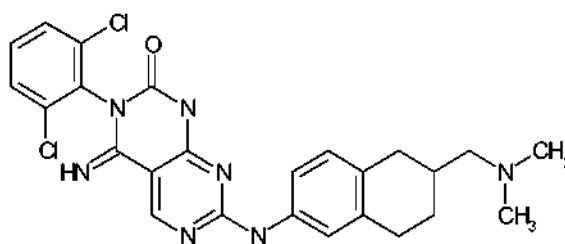
20

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 468.

Ejemplo 53:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidroftalen-2-il)amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-((6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidroftalen-2-il)amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

25



Los compuestos del título, 60 mg y 49 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (6R*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina y la (6S*)-6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina obtenidas en el Ejemplo de Producción 38 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (1H, s), 9,99 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,61 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (2H, t, J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,83-2,70 (3H, m), 2,28 (1H, dd, J = 16,1, 9,3 Hz), 2,18-2,14 (2H, m), 2,15 (6H, s), 1,94-1,83 (2H, m), 1,36-1,26 (1H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

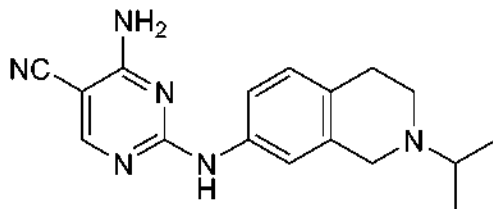
40

Ejemplo 54:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5

1) Producción de 4-amino-2-[(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirimidina-5-carbonitrilo:



10 Se añadieron 1,9 g de ácido 3-cloroperbenzoico a una solución en tolueno (80 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) de 1,0 g de 4-amino-2-(metiltio)pirimidina-5-carbonitrilo, y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron 2,3 g de N,N-diisopropiletilamina y 1,1 g de la 2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 23 al líquido de reacción, y se agitó a 80 °C durante 20 horas. El líquido de reacción se enfrió, a continuación se diluyó con un disolvente mixto de 10 % de isopropanol/cloroformo, se lavó con agua, se

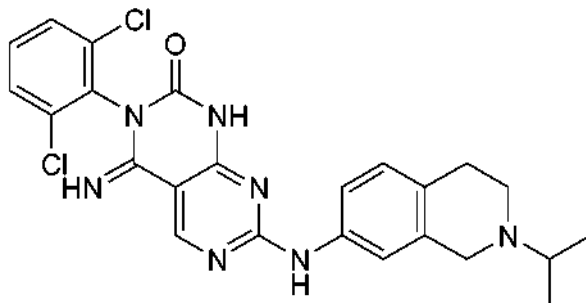
15 secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró por evaporación. El producto poco purificado resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 0,88 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (1H, s), 7,25-7,20 (1H, m), 7,20-7,11 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,39 (2H, s), 3,73 (2H, s), 2,96-2,88 (1H, m), 2,87 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz).

20

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 309.

2) Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona:



25

Se añadieron 172 mg de hidruro sódico a una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 884 mg del compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente, y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 680 mg de isocianato de 2,6-diclorofenilo al líquido de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron agua y solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico a la solución de reacción, y se concentró a presión reducida. La fase orgánica se separó. Esto se lavó con agua salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por evaporación. El producto poco purificado resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 620 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,86-11,80 (1H, m), 10,08-10,03 (1H, m), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,69 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,53-7,38 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,66-3,60 (2H, m), 2,90-2,81 (1H, m), 2,76-2,63 (4H, m), 1,06 (6H, d, J = 5,4 Hz).

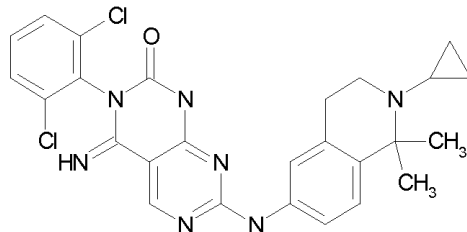
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

40

Ejemplo 55:

Producción de 7-[(2-ciclopropil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-ciclopropil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 43 se usó en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (1H, s), 10,01 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,42 (5H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,72 (2H, t, J = 5,6 Hz), 1,96-1,89 (1H, m), 1,42 (6H, s), 0,60-0,53 (2H, m), 0,41-0,35 (2H, m).

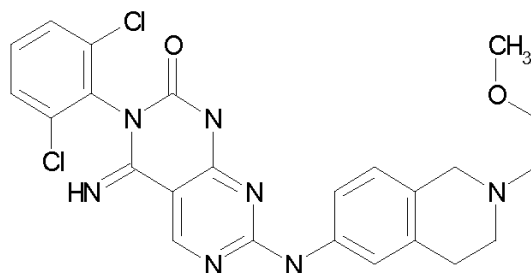
15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 522.

Ejemplo 56:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 25,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 36 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (1H, s), 10,07 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,70-7,52 (5H), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,58-3,53 (4H, m), 3,29 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,66 (2H, m).

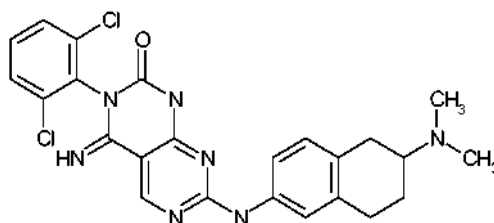
30

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 512.

Ejemplo 57:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(6R*)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(6S*)-6-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



40

Los compuestos del título, 71 mg y 62 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (2S*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina y la (2R*)-N²,N²-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,6-diamina

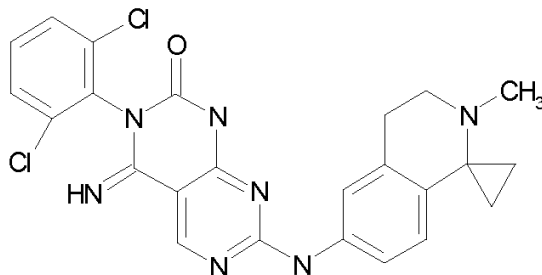
obtenidas en el Ejemplo de Producción 39 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (1H, s a), 9,99 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,61 (3H, s a), 7,47 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,86-2,68 (4H, m), 2,62 (1H, dd, J = 15,9, 10,0 Hz), 2,23 (6H, s), 2,02-1,95 (1H, m), 1,58-1,48 (1H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

Ejemplo 58:

- 10 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



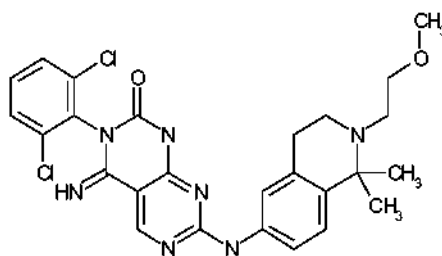
- 15 Se obtuvieron 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2'-metil-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-6'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 20 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,65-7,25 (5H, m), 6,73-6,57 (1H, m), 3,29-3,14 (2H, m), 3,01-2,85 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,17-0,97 (4H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 494.

Ejemplo 59:

- 25 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



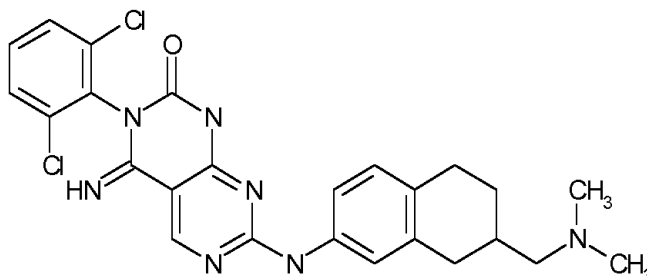
- 30 Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-(2-metoxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 46 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (1H, s), 10,01 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,77-7,42 (5H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,26 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,72 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,63 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,28 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 540.

Ejemplo 60:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-((7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, y 3-(2,6-diclorofenil)-7-((7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



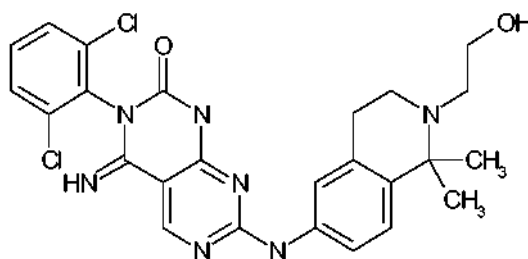
Los compuestos del título, 59 mg y 58 mg, respectivamente, se obtuvieron ambos en forma de sólidos de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usaron la (7R*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina y la (7S*)-7-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina obtenidas en el Ejemplo de Producción 38 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,76-7,57 (3H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,86 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,72-2,65 (2H, m), 2,33 (1H, dd, J = 17,3, 10,0 Hz), 2,18-2,13 (2H, m), 2,14 (6H, s), 1,93-1,82 (2H, m), 1,35-1,24 (1H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 510.

Ejemplo 61:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-([2-(2-hidroxi)etil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



Se obtuvieron 25 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el clorhidrato de 2-(6-amino-1,1-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol obtenido en el Ejemplo de Producción 29 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

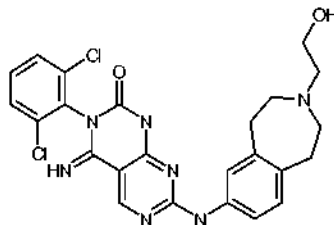
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (1H, s a), 10,01 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,78-7,42 (5H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,30 (1H, s a), 3,50-3,41 (2H, m a), 2,82-2,68 (4H, m a), 2,59-2,46 (2H, m), 1,28 (6H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

Ejemplo 62:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[3-(2-hidroxietyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)etanol obtenido en el Ejemplo de Producción 14 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,58 (3H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,39 (1H, s a), 3,54-3,48 (2H, m), 2,87-2,77 (4H, m), 2,67-2,46 (6H, m).

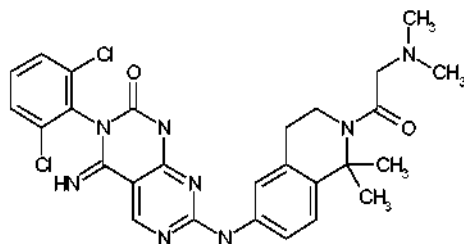
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 512.

15

Ejemplo 63:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(N,N-dimetilglicil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-[(dimetilamino)acetil]-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 44 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,66-7,55 (4H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 7,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,25 (2H, s), 2,88 (2H, t, J = 5,2 Hz), 2,32 (6H, s), 1,80 (6H, s).

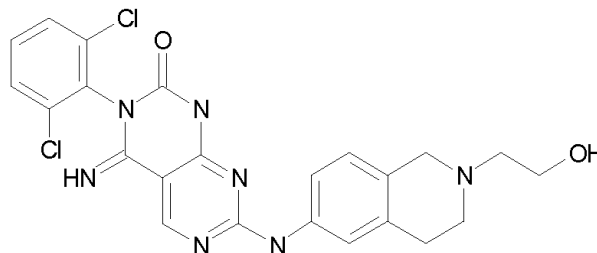
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 567.

30

Ejemplo 64:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxietyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



Se obtuvieron 19,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 2-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol obtenido en el Ejemplo de Producción 37 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del

40

Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (1H, s), 10,07 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,66-7,52 (5H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,97 (1H, m), 3,62-3,58 (4H, m), 2,82 (2H, m), 2,72 (2H, m), 2,58 (2H, m).

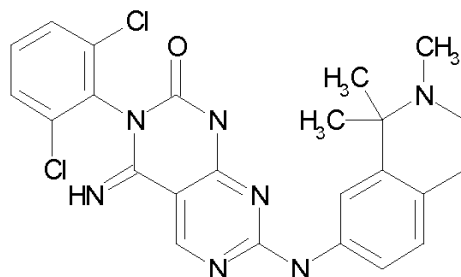
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 498.

5

Ejemplo 65:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

10



Se obtuvieron 44 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 33 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,81 (1H, s), 9,94 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,77-7,42 (5H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,77-2,68 (4H, m), 2,33 (3H, s), 1,33 (6H, s).

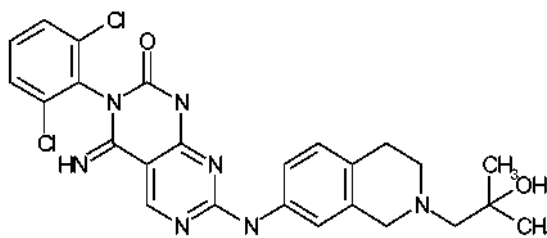
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

20

Ejemplo 66:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

25



Se obtuvieron 62 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 4-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metilbutan-2-ol en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

30

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,35-7,58 (5H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,82 (2H, s), 2,89-2,94 (4H, m), 2,53 (2H, s), 1,24 (6H, s).

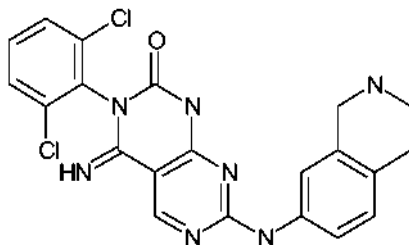
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 526.

35

Ejemplo 67:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 59 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 27 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

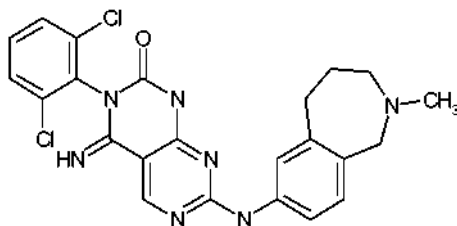
10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,01 (1H, s), 9,07 (1H, s), 7,67-7,59 (3H, m), 7,52-7,41 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,85 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,64 (2H, t, J = 5,9 Hz).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 454.

15 **Ejemplo 68:**

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



20

1) Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona:

25 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 47 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

30 2) Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona:

Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 10-6), para el que, sin embargo, se usó el compuesto obtenido en el apartado 1) mencionado anteriormente en lugar de la β-tetralona usada en el Ejemplo de Producción 10-6).

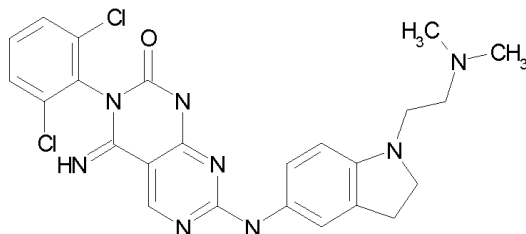
35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,06 (1H, s a), 9,11 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,45 (5H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,68 (2H, s), 2,92-2,87 (2H, m), 2,85-2,79 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,68-1,61 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 69:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-([1-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 1-[2-(dimetilamino)etil]indolin-5-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 28 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,64 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,76 (1H, s), 7,77-7,21 (5H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,32 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,86 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,19 (6H, s).

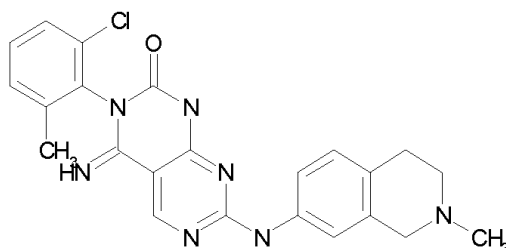
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 511.

15

Ejemplo 70:

Producción de 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-([2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 22 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2, y se usó la 7-cloro-3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona obtenida en el Ejemplo de Producción 2 en lugar de 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona.

25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,35-7,49 (5H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,68 (2H, s), 2,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,25 (3H, s).

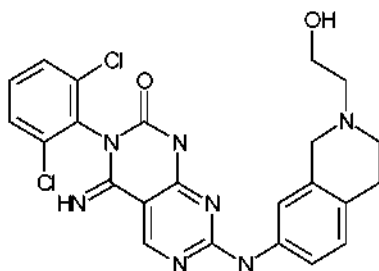
30

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 448.

Ejemplo 71:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-([2-(2-hidroxi)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35



Se obtuvieron 20 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó el 2-(7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etanol

40

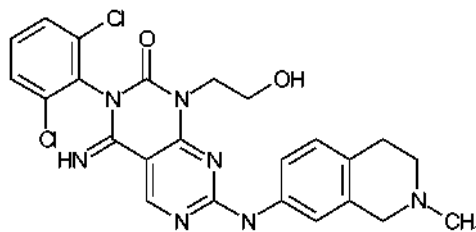
obtenido en el Ejemplo de Producción 26 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84-11,80 (1H, m), 10,08-10,03 (1H, m), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,75-7,67 (1H, m), 7,63-7,60 (2H, m), 7,49-7,42 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,52-4,44 (1H, m), 3,63-3,56 (4H, m), 2,78-2,68 (4H, m), 2,59-2,53 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 498.

Ejemplo 72:

- 10 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-1-(2-hidroxi)etil-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



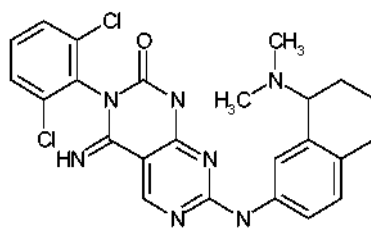
- 15 Se obtuvieron 11 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, que se había obtenido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo de Producción 7 pero usando 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano en lugar de el yoduro de metilo usado en el Ejemplo de Producción 7, como compuesto de partida y se usó la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida de acuerdo con el Ejemplo de Producción 22 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,38-7,60 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,39 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,88 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,70 (2H, s), 2,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,51 (3H, s).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 513.

Ejemplo 73:

- 30 Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[8-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona



35 Se obtuvieron 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la N',N'-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,7-diamina obtenida en el Ejemplo de Producción 45 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

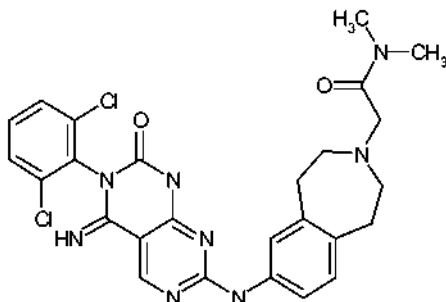
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,79-7,57 (4H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,76-3,65 (1H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,20 (6H, s), 1,98-1,81 (2H, m), 1,65-1,51 (2H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 496.

Ejemplo 74:

Producción de 2-(7-{[6-(2,6-diclorofenil)-5-imino-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamino]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetilacetamida

5



Se obtuvieron 19,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il)-N,N-dimetilacetamida obtenida en el Ejemplo de Producción 16 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,81 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,74-7,67 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,28 (2H, s a), 3,04 (3H, s), 2,86-2,77 (7H, m), 2,67-2,58 (4H, m).

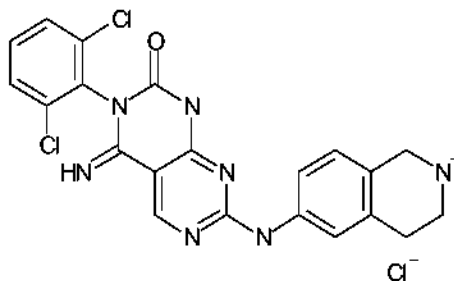
15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 553.

Ejemplo 75:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 19,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,49 (1/2H, s), 11,06 (1/2H, s), 9,85 (1H, s), 9,75-9,62 (3H), 7,93 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,82 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,8, 7,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,24 (2H, m), 3,37 (2H, m), 3,06 (2H, m).

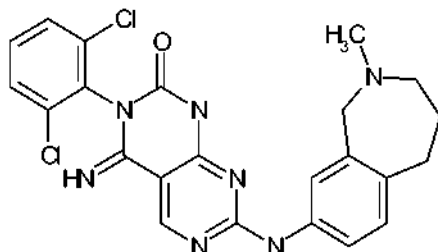
30

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 454.

Ejemplo 76:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

5



Se obtuvieron 5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 21 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (1H, s a), 10,06 (1H, s a), 9,11 (1H, s a), 8,88 (1H, s a), 7,88-7,67 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,49-7,42 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,74 (2H, s), 2,93-2,89 (2H, m), 2,80-2,76 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,65-1,58 (2H, m).

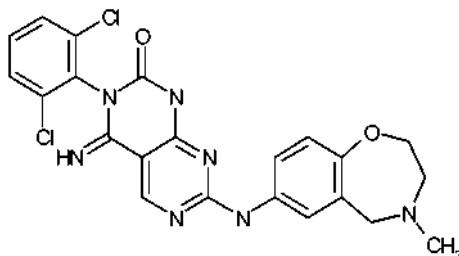
15

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 482.

Ejemplo 77:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

20



Se obtuvieron 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó 4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-7-amina en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

25

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,98 (1H, s), 7,48-7,70 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,05-4,07 (2H, m), 3,77 (2H, s), 2,98-3,00 (2H, m), 2,44 (3H, s).

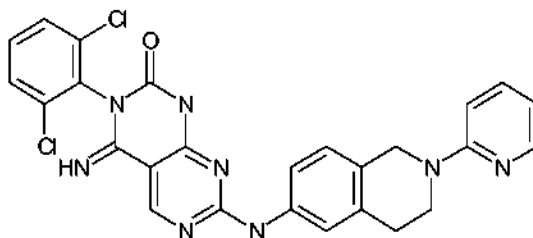
30

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 484.

Ejemplo 78:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

35

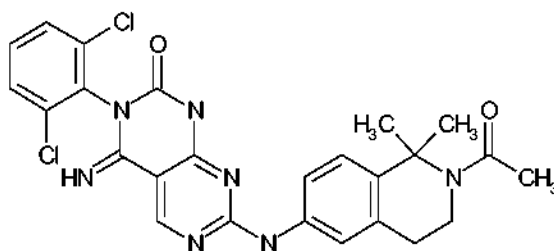


Se obtuvieron 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 40 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (1H, s a), 10,12 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,90 (1H, s a), 8,12 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 7,79 (1H, s a), 7,65-7,46 (5H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 6,8, 5,4 Hz), 4,62 (2H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 5,6 Hz).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 531.

10 **Ejemplo 79:**

Producción de 7-[(2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

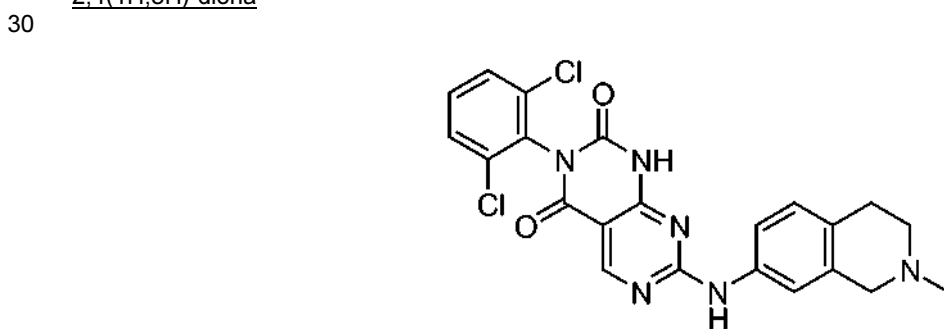


- 15 Se obtuvieron 61,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 2, para el que, sin embargo, se usó la 2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 32 en lugar de la 2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina del Ejemplo 2.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (1H, s), 10,11 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,79-7,68 (1H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,51 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,81 (2H, t, J = 4,9 Hz), 2,11 (3H, s), 1,71 (6H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 524.

25 **Ejemplo 80:**

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)amino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



- 35 Se añadieron 49 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo de 50 mg de la 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metil)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en el Ejemplo de Producción 52, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto resultante se disolvió en 10 ml de tolueno, y se añadieron a esto 23 mg de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 22 y 48 μl de N,N-diisopropiletilamina, y se agitaron a 90 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación, y a continuación el producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 26 mg

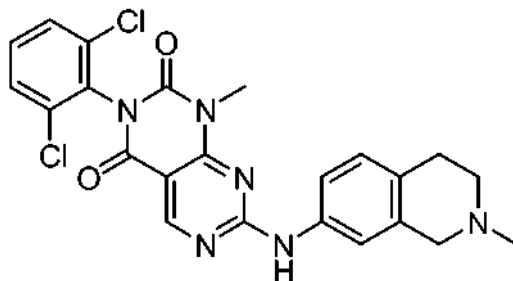
- 40 (rendimiento: 39 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,95 (1H, s a), 7,55-7,51 (4H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,66 (2H, s), 2,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,49 (3H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H]⁺ 468.

45

Ejemplo 81:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)amino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

5



Se añadieron 47 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo de 50 mg de la 3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en el Ejemplo de Producción 53, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto resultante se disolvió en 10 ml de tolueno, y se añadieron a esto 23 mg de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 22 y 47 µl de N,N-diisopropiletilamina, y se agitaron a 90 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación, y a continuación el producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 19 mg (rendimiento: 23 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

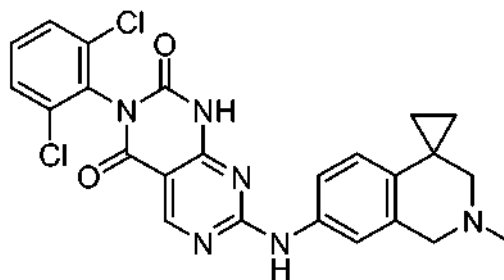
10

15

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₆) δ: 8,99 (1H, s a), 7,55-7,51 (4H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,67 (2H, s), 3,64 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,49 (3H, s).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 484.

Ejemplo 82:

Producción de 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



25

Se añadieron 76 mg de ácido m-cloroperbenzoico a una solución en cloroformo de 100 mg de la 3-(2,6-diclorofenil)-7-(metiltio)pirimido[4,5-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona obtenida en el Ejemplo de Producción 52, y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación el disolvente se retiró por evaporación. El producto en bruto resultante se disolvió en 15 ml de tolueno, y se añadieron a esto 65 mg de la 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina obtenida en el Ejemplo de Producción 10 y 200 µl de N,N-diisopropiletilamina, y se agitaron a 90 °C durante 12 horas. El disolvente se retiró por evaporación, y a continuación el producto en bruto resultante se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice básica para obtener 8 mg (rendimiento: 5,7 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30

35

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-d₆) δ: 8,89 (1H, s a), 7,34-7,48 (5H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71 (2H, s), 2,56 (2H, s), 2,41 (3H, s), 0,98 (2H, s a), 0,91 (2H, s a).
ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 495.

Ejemplo 83:

40

Producción de diclorhidrato 3.5 hidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

45

A una suspensión en agitación de diclorhidrato de 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (1,90 kg, 7,27 mol, 1,09 eq.) en cloroformo (19 l) a temperatura ambiente se añadió NaOH 5 N (3,8 l), y la

mezcla se agitó durante 5 minutos. La fase de cloroformo se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (9,5 l). Las fases de cloroformo combinadas se lavaron con NaCl acuoso al 5 % (9,5 l), y a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro (3,8 kg) durante 1 hora. El sulfato sódico se filtró y se lavó con cloroformo (3,8 l). El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para dar un aceite en bruto. Se añadió metanol (4,6 l) y la solución se evaporó para dar 2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-amina (1,40 kg) en forma de cristales de color pardusco en bruto con un 102 % de recuperación.

A una solución en agitación del compuesto obtenido anteriormente (1,40 kg, 7,27 mol, 1,09 eq.) en metanol (10 l) se añadió HCl 4 N-acetato de etilo (1,92 l) por debajo de 15 °C y a continuación se añadió Hf(OTf)₄ (103 g). Después de enfriar a 14 °C, se añadieron 7-cloro-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (2,28 kg, 6,66 mol) y metanol (1,5 l) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron metanol (6,9 l) y acetato de etilo (9,2 l) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo (4,6 l) y la suspensión se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió acetato de etilo (4,6 l) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se filtró, se lavó con metanol-acetato de etilo (1:1, 6,9 l) y a continuación metanol-acetato de etilo (1:2, 6,9 l), y se secó a temperatura ambiente por succión con flujo de N₂ durante 6 horas, y a continuación a presión reducida con flujo de N₂ durante una noche para dar el diclorhidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en bruto (3,883 kg, ensayo de 3,324 kg de base libre) en forma de cristales de color amarillo con un 101 % de rendimiento.

A una suspensión en agitación del compuesto en bruto obtenido anteriormente (3,862 kg, ensayo de 3,306 kg de base libre, 6,687 mol) en cloroformo (79 l) y metanol (33 l) a temperatura ambiente se añadió NaHCO₃ acuoso al 5 % (33 l), y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico anhidro (6,62 kg). El sulfato sódico se retiró por filtración y se lavó con cloroformo-metanol (12:5, 14,1 l). El filtrado y los lavados se concentraron hasta 6 l y se añadió etanol (33 l) y la solución se concentró hasta 10 l. Se añadió de nuevo etanol (33 l) y la solución se concentró hasta 10 l. Se añadieron etanol (16,5 l) y N,N-dimetilformamida (6,6 l) a la suspensión y se calentó a 55 °C. Se añadió HCl 2 N-etanol (3,34 l) a 55 °C, a continuación se añadió diclorhidrato 3.5 hidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (17 g) y se añadió gota a gota HCl 2 N-etanol (3,68 l) durante 1 hora a 55 °C y se dejó envejecer durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación la suspensión se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y se dejó envejecer durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con etanol (9,9 l x 2 veces), y se secó a la temperatura ambiente con flujo de N₂ durante varias horas y a continuación a presión reducida durante una noche. El cristal seco se trató con N₂ húmedo para controlar el contenido de agua en el cristal. Se obtuvo diclorhidrato 3.5 hidrato de 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (3,401 kg, ensayo de 2,600 kg de base libre) en forma de cristales de color amarillo pálido con un 79 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,79-7,68 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,59 (2H, s), 2,44 (2H, s), 2,32 (3H, s), 0,90-0,81 (4H, m).

ESI-MS Encontrado: m/z [M+H] 494.

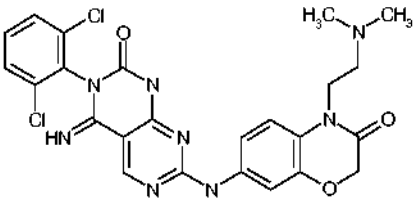
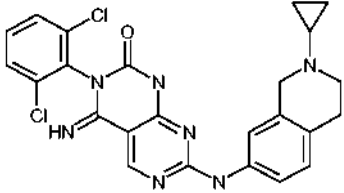
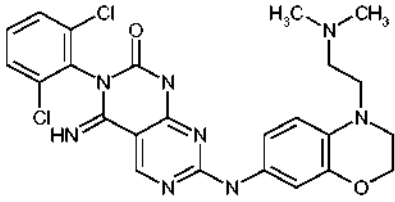
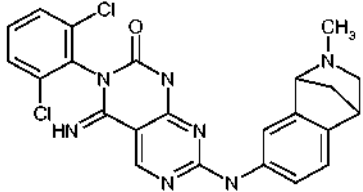
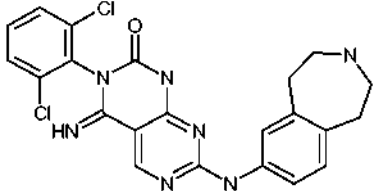
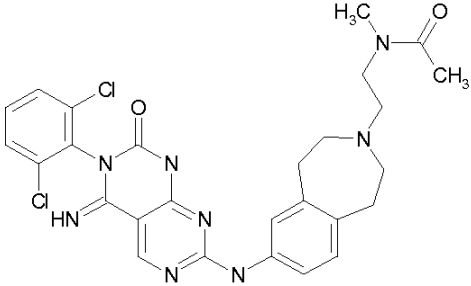
Patrones de XRPD:

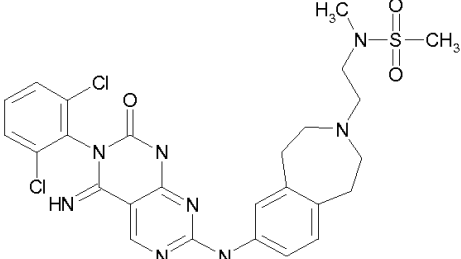
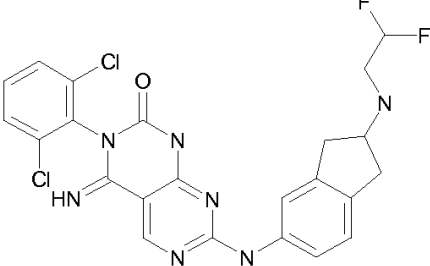
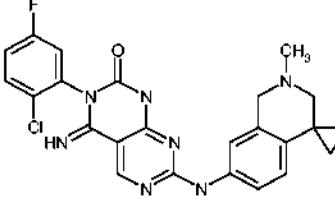
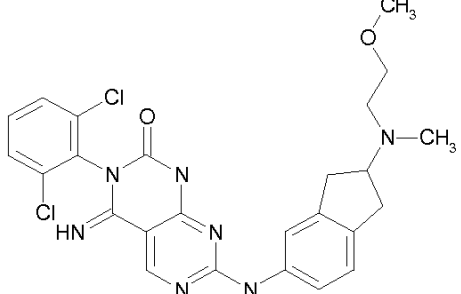
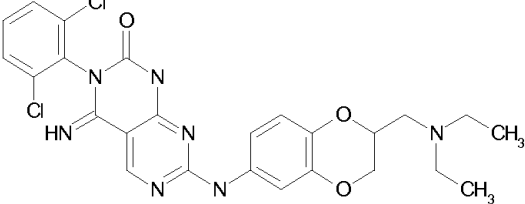
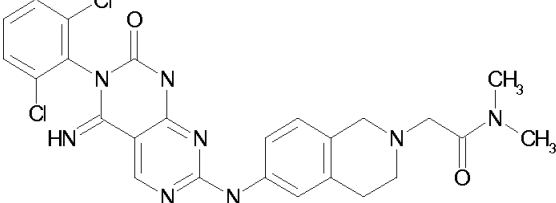
(2 theta (grados), intensidad (cps)): (8,4°, 26,4), (12,7°, 20,4), (15,3°, 18,8), (16,3°, 18,1), (22,32°, 30,9), (24,5°, 24,5), (24,9°, 31,2), (26,5°, 24,6), (28,6°, 16,6).

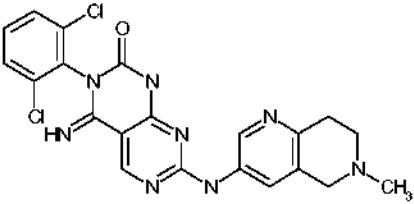
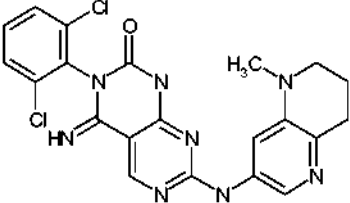
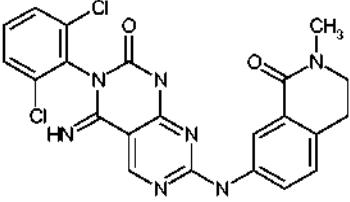
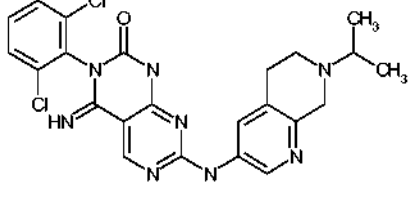
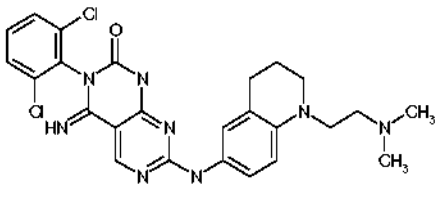
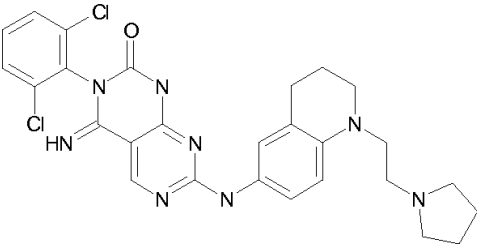
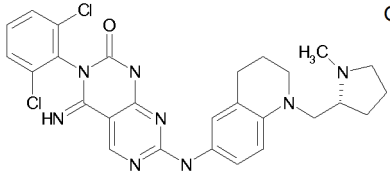
Contenido de agua:

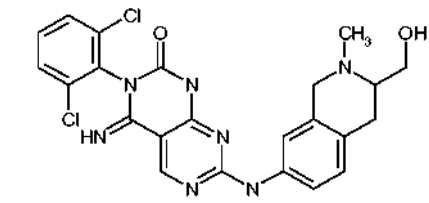
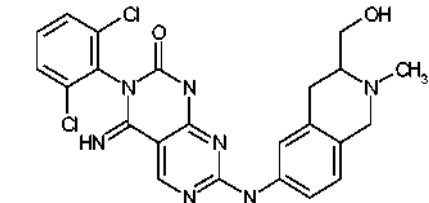
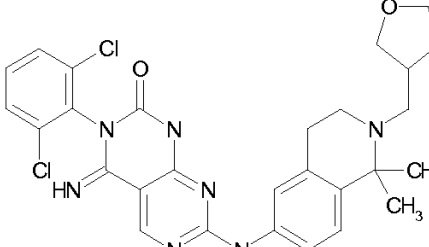
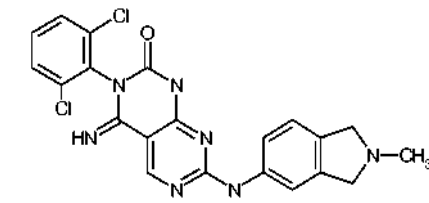
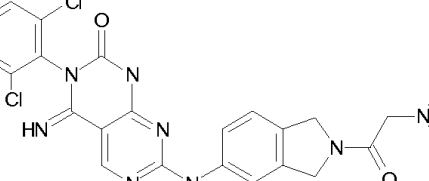
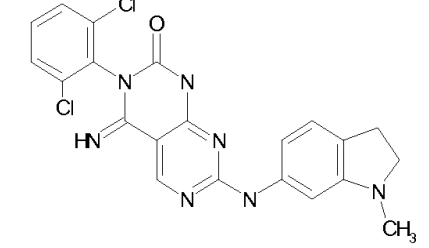
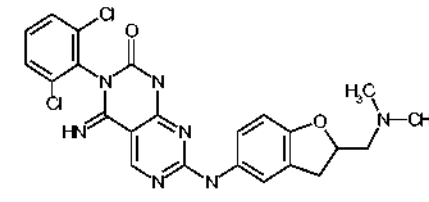
Cuando el contenido de agua del cristalino se midió mediante ensayo de Karl Fischer usando una fabricación electrónica de Kyoto MKC-510, el contenido de agua del cristalino fue de un 10,3 %, teóricamente un 10,0 %.

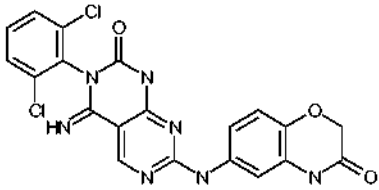
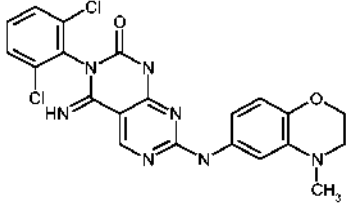
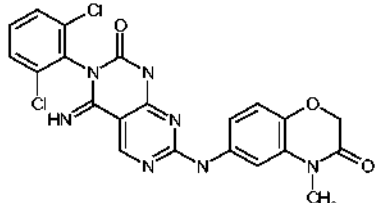
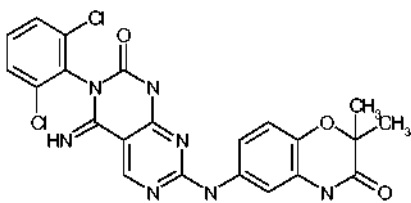
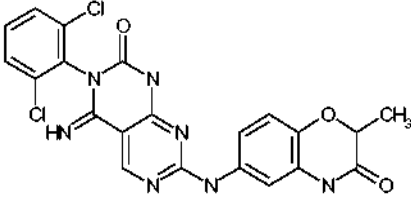
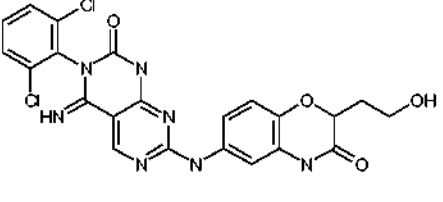
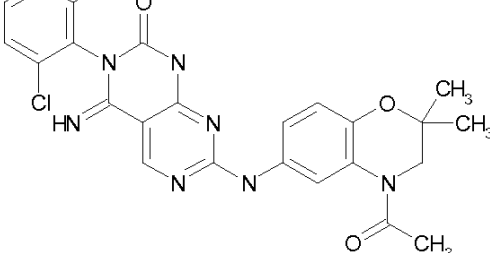
Usando los correspondientes materiales de partida y de acuerdo con el mismo método que en los Ejemplos mencionados anteriormente, se obtuvieron los compuestos con números 1a a 74a que se muestran en las siguientes Tablas (en las fórmulas mencionadas anteriormente y las siguientes fórmulas estructurales, la expresión del átomo de hidrógeno en el grupo de -NH- o -NH₂ se puede omitir por conveniencia, y el grupo se puede expresar como -N- o -N).

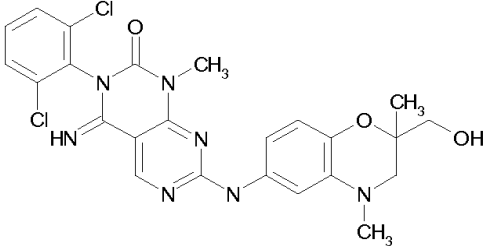
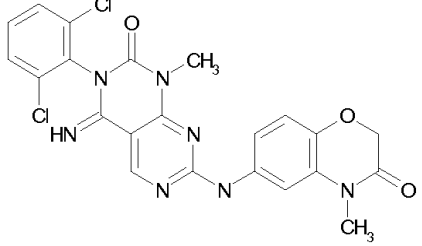
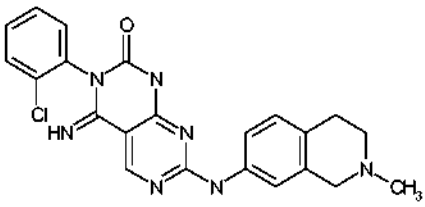
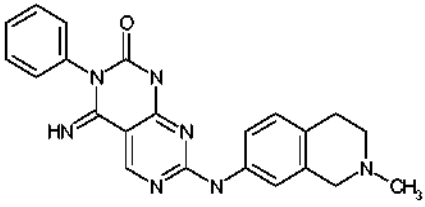
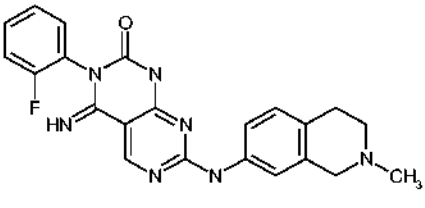
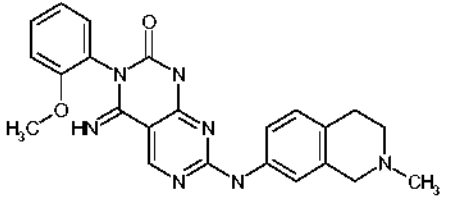
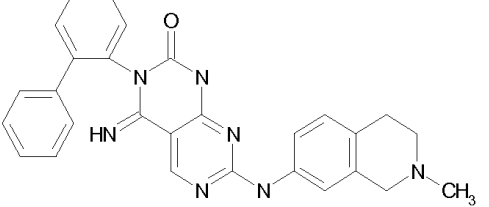
Compuesto n.º	Estructura
1a	
2a	
3a	
4a	
5a	
6a	

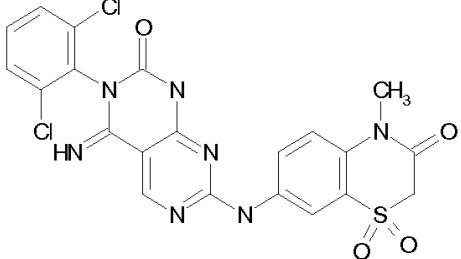
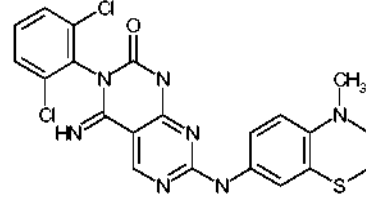
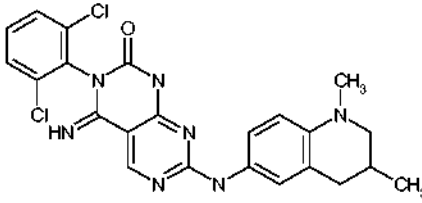
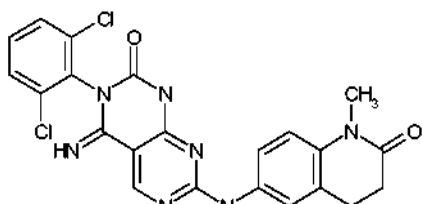
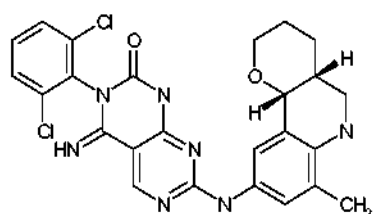
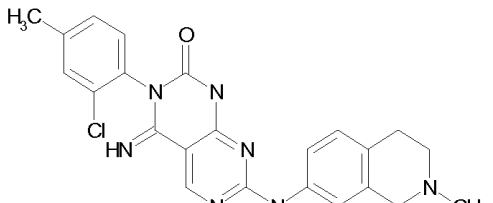
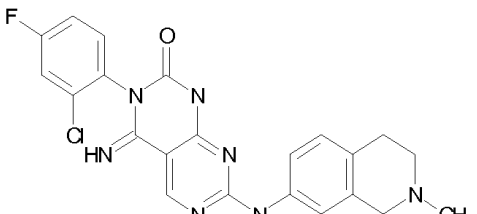
7a	
8a	
9a	
10a	
11a	
12a	

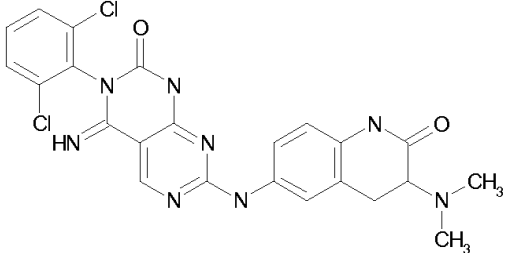
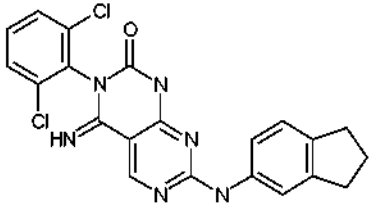
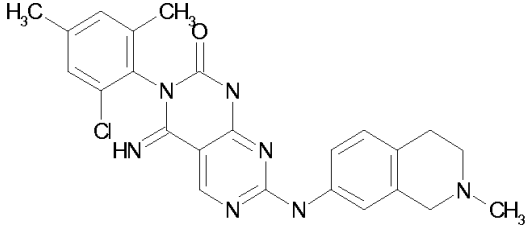
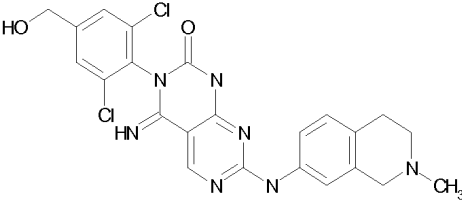
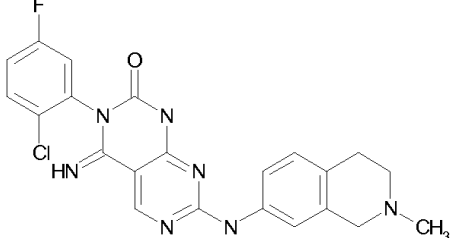
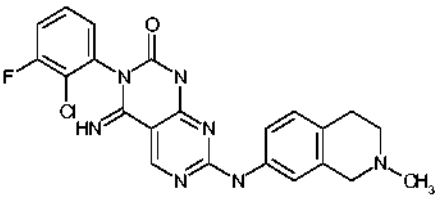
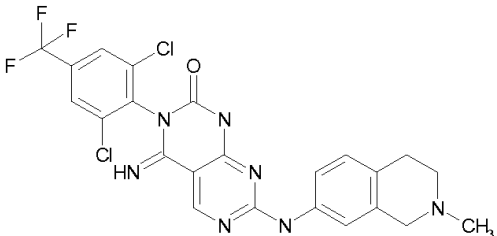
13a	
14a	
15a	
16a	
17a	
18a	
19a	<p data-bbox="1161 1756 1225 1778">Quiral</p> 

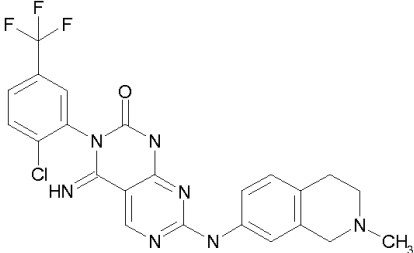
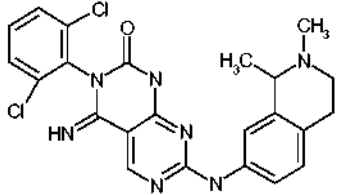
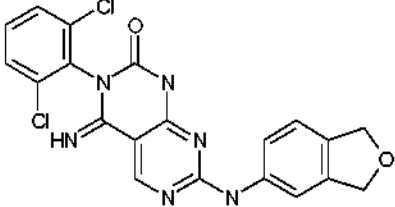
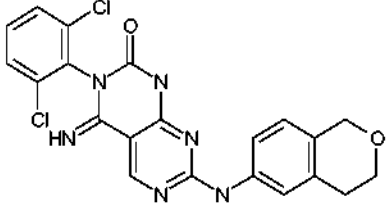
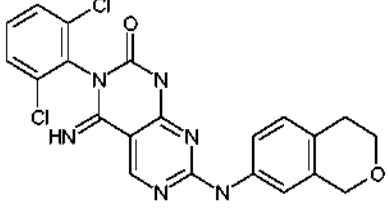
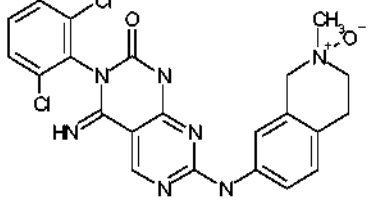
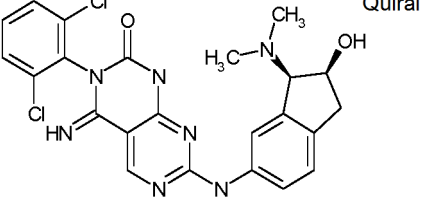
20a	
21a	
22a	
23a	
24a	
25a	
26a	

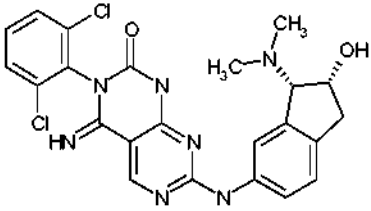
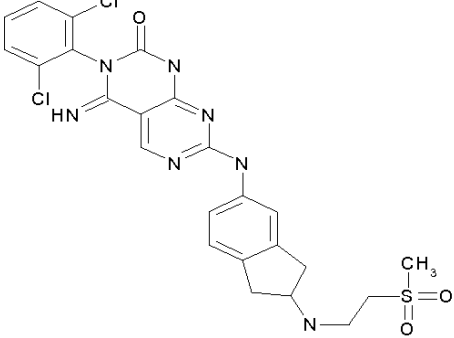
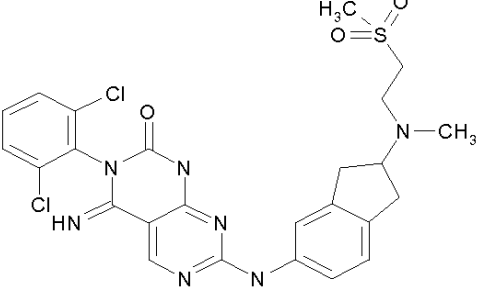
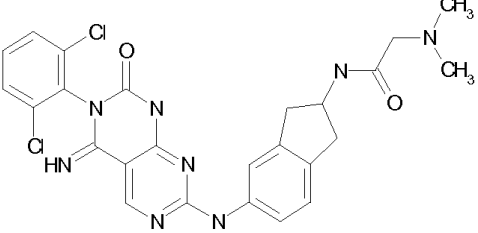
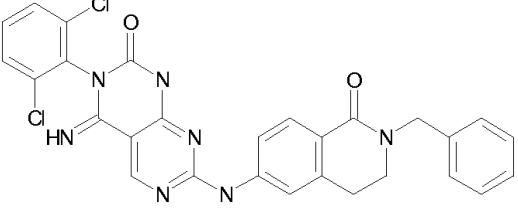
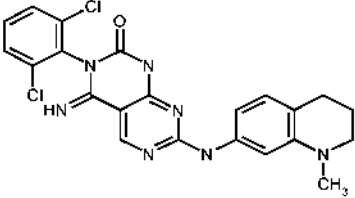
27a	
28a	
29a	
30a	
31a	
32a	
33a	

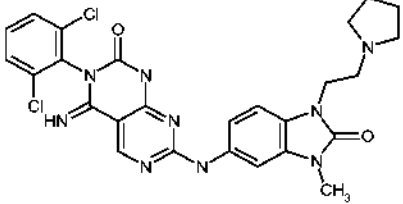
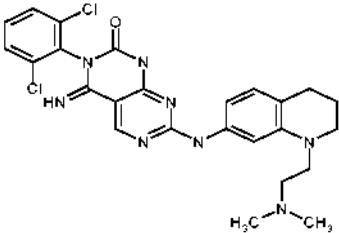
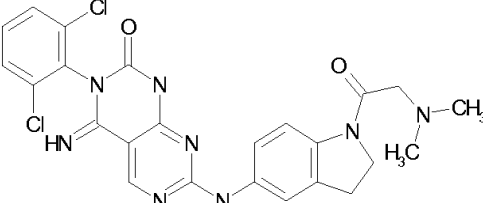
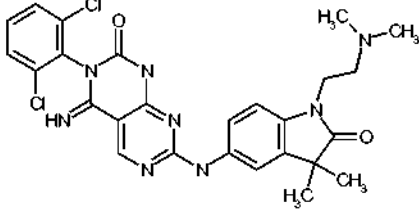
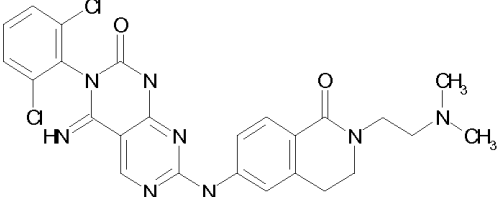
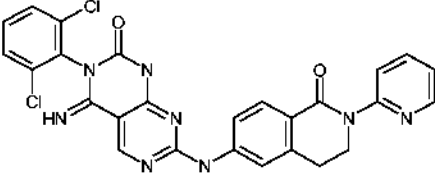
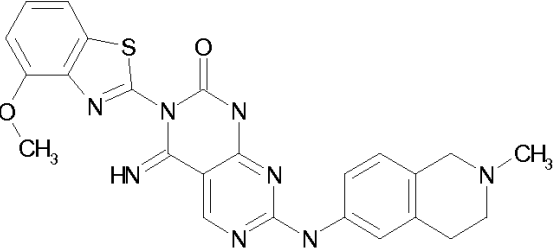
34a	
35a	
36a	
37a	
38a	
39a	
40a	

41a	
42a	
43a	
44a	
45a	
46a	
47a	

48a	
49a	
50a	
51a	
52a	
53a	
54a	

55a	
56a	
57a	
58a	
59a	
60a	
61a	

62a	
63a	
64a	
65a	
66a	
67a	

68a	
69a	
70a	
71a	
72a	
73a	
74a	
<p>Los datos de los espectros de RMN ^1H y MS de los compuestos anteriores se muestran en las siguientes tablas.</p>	

ES 2 608 940 T3

Compuesto n.º	RMN ¹ H (400 MHz)	ESI-MS (M+H) ⁺
1a	(DMSO-d ₆) δ: 11,88 (1H, s a), 10,17 (1H, s a), 9,12 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,76-7,58 (3H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,13 (1H, d J = 8,8 Hz), 4,61 (2H, s), 3,98 (2H, t J = 6,6 Hz), 2,41 (2H, t J = 6,6 Hz), 2,18 (6H, s).	541
2a	(DMSO-d ₆) δ: 11,86-11,82 (1H, m), 10,11-10,03 (1H, m), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,63-7,59 (2H, m), 7,52-7,44 (2H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 3,73-3,69 (2H, m), 2,85-2,69 (4H, m), 1,81-1,74 (1H, m), 0,53-0,44 (2H, m), 0,42-0,36 (2H, m).	494
3a	(DMSO-d ₆) δ: 11,76-11,67 (1H, m), 9,86-9,73 (1H, m), 9,03 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,78 (1H, s), 7,62-7,58 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,26-7,13 (2H, m), 6,61 (1H, d J = 8,5 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4,3 Hz), 3,34-3,29 (4H, m), 2,40 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,18 (6H, s).	527
4a	(DMSO-d ₆) δ: 10,07 (1H, s a), 9,09 (1H, s a), 8,86 (1H, s a), 7,84-7,76 (1H, m), 7,68-7,57 (2H, m), 7,55-7,44 (2H, m), 7,20 (1H, d J = 8,0 Hz), 3,98 (1H, s a), 3,37-3,27 (2H, m), 1,88 (1H, d J = 8,8 Hz), 1,86 (3H, s), 1,65 (1H, d J = 8,2 Hz), 1,30 (1H, d J = 8,2 Hz).	480
5a	(DMSO-d ₆) δ: 9,99 (1H, s a), 9,06 (1H, s), 7,70-7,59 (3H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 7,01 (1H, d J = 8,3 Hz), 2,85-2,74 (8H, m).	470
6a	(DMSO-d ₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,76-7,57 (3H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 3,38 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,97 (1,6H, s), 2,86-2,76 (4H, m), 2,81 (1,4H, s), 2,67-2,52 (6H, m), 2,02 (1,4H, s), 1,95 (1,6H, s).	567
7a	(DMSO-d ₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,77-7,68 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,91 (3H, s), 2,86-2,77 (4H, m), 2,80 (3H, s), 2,67-2,57 (6H, m).	603
8a	(DMSO-d ₆) δ: 11,78 (1H, s a), 10,04 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,79-7,70 (1H, m), 7,63-7,59 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,99 (1H, t J = 56,3, 4,3 Hz), 3,58-3,50 (1H, m), 3,04 (2H, td, J = 15,0, 7,0 Hz), 2,93 (2H, td, J = 15,9, 4,3 Hz), 2,69-2,58 (2H, m).	518
9a	(DMSO-d ₆) δ: 11,73-11,71 (1H, m a), 10,00-9,97 (1H, m a), 9,07 (1H, s), 8,83 (1H, s), 7,78-7,28 (5H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,57 (2H, s), 2,42 (2H, s), 2,31 (3H, s), 0,90-0,85 (2H, m), 0,84-0,79 (2H, m).	478
10a	(DMSO-d ₆) δ: 11,77 (1H, s a), 10,04 (1H, s a), 9,09 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,81-7,71 (1H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,43 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,34-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 2,97 (2H, td, J = 15,5, 7,6 Hz), 2,79-2,66 (2H, m), 2,56 (2H, t J = 5,9 Hz), 2,20 (3H, s).	526
11a	(DMSO-d ₆) δ: 9,11 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,64-7,47 (5H), 4,33-3,95 (7H), 2,59-2,52 (2H), 0,99 (6H, t, J = 7,6 Hz)	542
12a	(DMSO-d ₆) δ: 11,85 (1H, s), 10,09 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,92 (1H, s), 7,71-7,50 (5H), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,61 (2H, s), 3,34 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,86-2,84 (5H), 2,76 (2H, m)	539
13a	(CD ₃ OD) δ: 9,25 (1H, s), 8,70 (1H, dd, J = 1,8, 0,9 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 3,5, 0,9 Hz), 8,12 (1H, t J = 8,0 Hz), 7,89-7,83 (2H, m), 7,64 (1H, dc, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,5, 1,8 Hz), 4,24 (3H, s), 4,19-4,11 (6H, m).	469
14a	(CD ₃ OD) δ: 9,02 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,59 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, t J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, s), 3,27 (2H, t J = 5,7 Hz), 2,94 (3H, s), 2,85 (2H, t J = 6,7 Hz), 2,05 (2H, tt J = 6,7, 5,7 Hz).	469
15a	(CD ₃ OD) δ: 9,02 (1H, s), 8,92-8,49 (1H, m a), 7,79-7,37 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,63 (2H, t J = 6,8 Hz), 3,18 (3H, s), 3,01 (2H, t J = 6,8 Hz).	482
16a	(CD ₃ OD) δ: 9,05 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,26 (1H, s a), 7,66-7,44 (3H, m), 3,85 (2H, s), 3,04-2,92 (6H, m), 1,21 (6H, d, J = 6,7 Hz).	497
17a	(CD ₃ OD) δ: 8,92 (1H, s), 7,62-7,55 (2H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,38-7,14 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,44 (2H, t J = 7,6 Hz), 3,36-3,21 (2H, m), 2,76 (2H, t J = 6,3 Hz), 2,59 (2H, t J = 7,6 Hz), 2,36 (6H, s), 1,97-1,92 (2H, m)	525

ES 2 608 940 T3

18a	(CD ₃ OD) δ: 8,98 (1H, s), 7,64-7,58 (2H, m), 7,54-7,47 (1H, m), 6,86 (1H, d J = 8,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,62-3,53 (2H, m), 3,35-3,30 (2H, m), 3,09-2,92 (6H, m), 2,70 (2H, t J = 6,5 Hz), 1,99-1,87 (6H, m).	551
19a	CD ₃ OD) δ: 8,92 (1H, s), 7,63-7,55 (2H, m), 7,49 (1H, t J = 8,2 Hz), 7,40-7,15 (2H, m), 6,63 (1H, d J = 9,0 Hz), 3,56 (1H, dd J = 14,8, 5,5 Hz), 3,37-3,31 (2H, m), 3,22-3,15 (2H, m), 2,86-2,73 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,47-2,37 (1H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 1,98-1,79 (4H, m), 1,74-1,62 (1H, m).	551
20a	(DMSO-d ₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 9,10 (1H, s), 8,88 (1H, s a), 7,76-7,38 (5H, m), 7,02 (1H, d J = 8,6 Hz), 4,59-4,50 (1H, m), 3,79-3,34 (5H, m), 2,79-2,59 (2H, m), 2,37 (3, s).	498
21a	(DMSO-d ₆) δ: 11,83 (1H, s a), 10,07 (1H, s a), 9,11 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,84-7,37 (5H, m), 7,06-6,96 (1H, m), 4,75-4,57 (1H, m), 3,86-3,70 (1H, m), 3,64-3,37 (4H, m), 2,85-2,55 (2H, m), 2,40 (3H, s).	498
22a	CD ₃ OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,65-7,40 (5H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,93-3,71 (3H, m), 3,62 (1H, dd, J = 8,4, 4,8 Hz), 2,94-2,76 (4H, m), 2,60-2,44 (3H, m), 2,11-1,99 (1H, m), 1,75-1,63 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,36 (3H, s).	566
23a	(DMSO-d ₆) δ: 11,79 (1H, s a), 10,11 (1H, s a), 9,10 (1H, s a), 8,88 (1H, s a), 7,91-7,40 (5H, m), 7,13 (1H, d J = 8,0 Hz), 3,79 (2H, s), 3,75 (2H, s), 2,47 (3H, s).	455
24a	(DMSO-d ₆) δ: 11,82 (1H, s a), 10,23 (1H, s a), 9,12 (1H, s a), 8,92 (1H, s a), 8,05 (1H, s a), 7,72-7,40 (4H, m), 7,26 (1H, d d J = 8,0, 6,3 Hz), 4,90 (1H, s), 4,85 (1H, s), 4,64 (1H, s), 4,59 (1H, s), 3,14 (2H, d J = 2,7 Hz), 2,24 (6H, s).	526
25a	(DMSO-d ₆) δ: 11,84 (1H, s a), 9,94 (1H, s a), 9,09 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,77-7,55 (1H, m), 7,61 (1H, d J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, t J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, s a), 6,97-6,85 (2H, m), 3,24 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,81 (2H, t, J = 8,1 Hz), 2,73 (3H, s).	455
26a	(DMSO-d ₆) δ: 9,94 (1H, s a), 11,71 (1H, s a), 8,82 (1H, s a), 7,88-7,25 (5H, m), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,94-4,84 (1H, m), 3,24 (1H, dd J = 16,0, 9,0 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 16,0, 7,4 Hz), 2,54 (1H, dd J = 12,9, 6,8 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 12,9, 5,4 Hz), 2,45 (1H, s), 2,21 (6H, s).	499
27a	(DMSO) δ: 8,93 (1H, s), 7,65 (2H, a), 7,29-7,52 (4H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,55 (2H, s).	469
28a	(DMSO) δ: 8,84 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,51 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,61 (1H, d J = 8,4 Hz), 4,21-4,23 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 2,87 (3H, s).	469
29a	(DMSO) δ: 8,93 (1H, s), 7,77 (1H, a), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,8-7,52 (1H, m), 7,33 (1H, d J = 8,0 Hz), 6,98 (1H, d J = 8,0 Hz), 4,64 (2H, s), 3,35 (3H, s).	483
30a	(CD ₃ OD) δ: 9,04 (1H, s), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,55 (2H, m), 7,22 (1H, s a), 6,92 (1H, d J = 8,0 Hz), 1,56 (6H, s).	497
31a	(CD ₃ OD) δ: 8,96 (1H, s), 7,49-7,59 (4H, m), 7,15 (1H, s a), 6,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,63-4,65 (1H, m), 1,55 (3H, d J = 7,2 Hz).	483
32a	(CD ₃ OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51-7,55 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,97 (1H, d J = 8,4 Hz), 4,71-4,73 (1H, m), 3,79-3,85 (2H, m), 2,02-2,16 (2H, m).	513
33a	CD ₃ OD) δ: 8,94 (1H, a), 7,25-7,78 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,66-3,81 (2H, a), 2,42 (3H, s), 1,36 (6H, s).	527
34a	CD ₃ OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,45-7,65 (3H, m), 7,20 (1H, s a), 6,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (1H, d J = 8,0 Hz), 3,61 (3H, s), 3,59 (2H, AB-q J = 11,0 Hz), 3,10 (2H, AB-q J = 11,0 Hz), 3,63 (3H, s), 2,96 (3H, s), 1,33 (3H, s).	528
35a	CD ₃ OD) δ: 9,03 (1H, s), 7,50-7,61 (4H, m), 7,32 (1H, d J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,63 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,42 (3H, s).	499
36a	(CD ₃ OD) δ: 9,00 (1H, s), 7,39-7,68 (5H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,64 (2H, s), 2,93 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,76 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,47 (3H, s).	434
37a	(CD ₃ OD) δ: 8,98 (1H, s), 7,44-7,65 (5H, m), 7,30 (7H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,67 (2H, s), 2,95 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,79 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,50 (3H, s).	400

ES 2 608 940 T3

38a	(CD ₃ OD) δ: 8,98 (1H, s), 7,33-7,59 (6H, m), 7,12 (1H, d J = 8,0 Hz), 3,70 (2H, s), 2,98 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,83 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,52 (3H, s).	418
39a	(CD ₃ OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,43-7,57 (3H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,83 (3H, s), 3,70 (2H, s), 2,94 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,82 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,56 (3H, s).	430
40a	(CD ₃ OD) δ: 8,89 (1H, s), 7,56-7,64 (3H, m), 7,27-7,41 (7H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,61 (2H, s), 2,91 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,75 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,46 (3H, s).	476
41a	(CD ₃ OD) δ: 9,07 (1H, s), 7,86 (1H, a), 7,45-7,60 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,32 (2H, s), 3,55 (3H, s).	532
42a	(CD ₃ OD) δ: 8,92 (1H, s), 7,56 (2H, d J = 8,0 Hz), 7,22-7,40 (3 H, m), 6,70 (1H, d J = 8,0 Hz), 3,53-3,56 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 2,97 (3H, s).	486
43a	(CD ₃ OD) δ: 8,91 (1H, s), 7,55 (2H, d J = 8,0 Hz), 7,40-7,48 (1 H, m), 7,25-7,29 (1H, s a), 7,13 (1H, s), 6,60 (1H, d J = 8,4 Hz), 3,15-3,19 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,77-2,86 (2H, m), , 2,42-2,49 (1H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 1,06 (3H, d J = 6,4 Hz).	482
44a	(CD ₃ OD) δ: 9,03 (1H, s), 7,48-7,59 (5H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,03 (3H, s), 2,93 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,66 (2H, t J = 5,4 Hz).	482
45a	(CD ₃ OD) δ: 8,90 (1H, s), 7,40-7,60 (4H, m), 7,18 (1H, a), 4,54 (1H, a), 3,94-3,97 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 3,15- 3,19 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,80- 2,10 (4H, m), 1,49- 1,55 (1H, m).	524
46a	(CD ₃ OD) δ: 9,02 (1H, s), 7,30- 7,48 (4H, m), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,62 (2H, s), 2,92 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,47 (3H, s), 2,46 (3H, s).	448
47a	(CD ₃ OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,42- 7,50 (4H, m), 7,24- 7,28 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,65 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,78 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,49 (3H, s).	452
48a	(CD ₃ OD) δ: 8,99 (1H, s), 7,45- 7,80 (5H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,40- 3,42 (1H, m), 3,05- 3,15 (2H, m), 2,47 (6H, s).	511
49a	(DMSO) δ: 8,89 (1H, s a), 7,81 (1H, a), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50- 7,54 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,82- 2,90 (4 H, m), 2,00- 2,08 (2H, m).	439
50a	(CD ₃ OD) δ: 9,03 (1H, s), 7,44 (1H, a), 7,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,29 (1H, a), 7,16 (1H, a), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,63 (2H, s), 2,93 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,76 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,48 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,19 (3H, s).	462
51a	(CD ₃ OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,45- 7,56 (4H, m), 7,11 (1H, d J = 8,0 Hz), 4,68 (2H, s), 3,66 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,76 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,48 (3H, s).	498
52a	(CD ₃ OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,61- 7,65 (1H, m), 7,37- 7,44 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 3,63 (2H, s), 2,93 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,76 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,48 (3H, s).	452
53a	(CD ₃ OD) δ: 8,95 (1H, s), 7,65 (1H, t J = 8,8 Hz), 7,42-7,53 (2 H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 20 Hz), 7,09- 7,12 (2H, m), 3,64 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,48 (3 H, s).	452
54a	(CD ₃ OD) δ: 8,70 (1H, s a), 7,73 (2H, s a), 7,27- 7,33 (2H, m), 7,02 (1H, d J = 8,4 Hz), 3,52 (2H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,67 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,39 (3H, s).	536
55a	(CD ₃ OD) δ: 8,97 (1H, s), 7,70- 7,90 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,40- 7,43 (2H, m), 7,10 (1H, d J = 8,4 Hz), 3,63 (2H, s), 2,93 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 2,77 (2H, t J = 5,4 Hz), 2,47 (3H, s).	502
56a	(DMSO-d ₆) δ: 11,93- 11,74 (1H, m), 10,07- 9,91 (1H, m), 9,08 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,75- 7,62 (1H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,50 (1 H, q J = 6,2 Hz), 2,92- 2,86 (1H, m), 2,68 (2H, t J = 5,7 Hz), 2,50- 2,43 (1 H, m), 2,34 (3H, s), 1,27 (3H, d J = 6,4 Hz).	481
57a	(DMSO-d ₆) δ: 10,21 (1H, s), 9,12 (1H, s), 8,91 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,63- 7,60 (4H, m), 7,49- 7,47 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,98 (2H, s).	442
58a	(DMSO-d ₆) δ: 10,08 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,89 (1H, s), 7,72-7,47 (5H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,64 (2H, s), 3,86 (2H, t J = 5,6 Hz), 2,78 (2H, t J = 5,4 Hz).	456

ES 2 608 940 T3

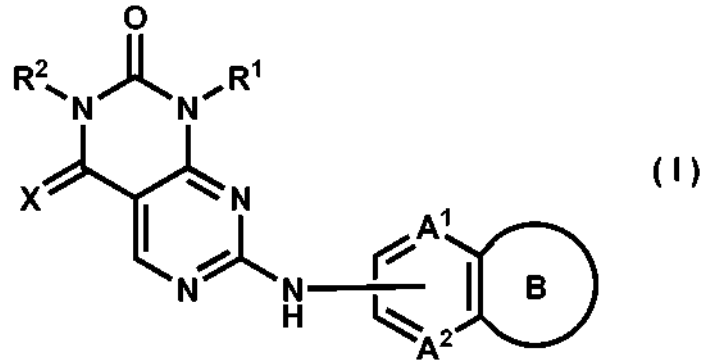
59a	(DMSO-d ₆) δ: 11,83 (1H, s), 10,10 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,88 (1H, s), 7,68- 7,50 (5H, m), 7,05 (1H, d J = 4,6 Hz), 4,67 (2H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,73 (2H, t J = 5,4 Hz).	456
60a	(DMSO-d ₆) δ: 10,11 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,72- 8,30 (2H, b r), 7,70- 7,41 (4H, m), 7,32- 7,21 (1H, m), 7,12 (1H, d J = 8,3 Hz), 4,84-4,73 (1H, m), 4,68-4,42 (1H, a), 4,12-3,88 (1 H, m), 3,69-3,53 (1H, m), 3,30- 3,12 (3H, m), 3,03-2,88 (2 H, m)	485
61a	(CDCl ₃) δ: 10,13 (1H, s a), 9,23 (1H, s), 7,77-7,75 (1H, m a), 7,55- 7,40 (5H, m), 7,17 (1H, d J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, s a), 4,42- 4,40 (1H, m), 4,00 (1H, d J = 7,8 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 16,1, 7,8 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,3, 7,6 Hz), 2,22 (6H, d, J = 20,0 Hz).	499
62a	(CDCl ₃) δ: 10,13 (1H, s a), 9,23 (1H, s), 7,77-7,75 (1H, m a), 7,55- 7,40 (5H, m), 7,17 (1H, d J = 8,3 Hz), 6,53 (1H, s a), 4,42- 4,40 (1H, m), 4,00 (1H, d J = 7,8 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 16,1, 7,8 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 16,3, 7,6 Hz), 2,22 (6H, d, J = 20,0 Hz).	499
63a	(DMSO-d ₆) δ: 10,04 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,76 (1H, s a), 7,61 (2H, d J = 8,3 Hz), 7,49- 7,47 (2H, m), 7,10 (1 H, d J = 8,3 Hz), 3,54- 3,52 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,05- 2,99 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 10,0 Hz), 2,68 - 2,58 (2H, m).	561
64a	(DMSO-d ₆) δ: 11,79 (1H, s), 10,06 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,72- 7,56 (5H, m), 7,11 (1H, d J = 8,3 Hz), 3,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,05- 2,96 (3H, m), 3,03 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81- 2,76 (2H, m), 2,23 (3H, s).	575
65a	(DMSO-d ₆) δ: 10,08 (1H, a), 8,88 (1H, s a), 7,92 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,81- 7,78 (1H, m), 7,61 (2H, d J = 6,8 Hz), 7,53- 7,45 (1H, m), 7,12 (1H, d J = 8,3 Hz), 3,39- 3,31 (1H, m), 3,15-3,05 (2H, m), 2,84-2,74 (2H, m), 2,84 (2H, s), 2,17 (6H, s).	540
66a	(DMSO-d ₆) δ: 11,97 (1H, s), 10,46 (1H, s), 9,18 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,84 (1H, d J = 8,5 Hz), 7,67 (3H, dd, J = 3 7,6, 7,8 Hz), 7,48 (1 H, s), 7,37- 7,24 (6H, m), 4,69 (2H, s), 3,48 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,5 Hz).	558
67a	(DMSO-d ₆) δ: 9,78 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,80 (1 H, s), 7,59 (2 H, s), 7,45 (1H, s), 7,01 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,14 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,82 (3H, s), 2,62 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 1,84 (2H, td, J = 8,9, 5,6 Hz).	486
68a	(DMSO-d ₆) δ: 10,16 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,87 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, s), 7,11 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 3,91 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,32 (4H, s), 2,68 (2H, t J = 6,6 Hz), 1,63 (4H, s).	566
69a	(DMSO-d ₆) δ: 9,94 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,85 (1H, s), 7,76-7,42 (4H, m), 6,83- 6,75 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,26 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,61 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,21 (6H, s), 1,82 (2 H, t, J = 5,4 Hz).	525
70a	(DMSO-d ₆) δ: 9,18 (1H, s), 8,60 (1H, s), 7,91 (2H, d, J = 8,3H z), 7,60 (1H, s), 7,48 (3H, dd, J = 15,6, 9,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,13 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,17 (2H, s), 3,12 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,26 (6H, s).	525
71a	(DMSO-d ₆) δ: 11,85 (1H, s), 10,09 (1H, s), 9,08 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,59 (2H, d J = 8,0 Hz), 7,47- 7,39 (2H, m), 6,96 (1H, d J = 8,6 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,29 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,15 (6H, s), 1,27 (6H, s).	553
72a	(DMSO-d ₆) δ: 11,94 (1H, s), 10,42 (1H, s), 9,18 (1H, s), 9,00 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,76 (1H, d J = 8,3 Hz), 7,65 (3H, dd, J = 2 4,1, 8,0 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 3,55 (4H, dd, J = 11,0, 6,6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,43 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,18 (6H, s).	539
73a	(DMSO-d ₆) δ: 12,00 (1H, s), 10,55 (1H, s), 9,21 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,45 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,14 (1H, s), 7,91 (2H, t J = 8,8 Hz), 7,81 (1H, td, J = 7,8, 20 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,8H z), 7,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, t J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, dd d, J = 7,1, 4,9, 1,2 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,11 (2H, t, J = 6,1 Hz).	545
74a	(CDCl ₃) δ: 8,52 (1H, s), 7,50- 7,44 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (1H, d J = 7,3 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,04 (3H, s), 3,65- 3,63 (2H, m), 3,03- 2 98 (2H, m), 2 79- 2,74 (2H, m), 2,50 (3H, s).	487

Aplicabilidad industrial

5 Los compuestos de la invención tienen un efecto inhibitor de la quinasa Wee1 excelente, y por lo tanto son útiles en el campo de la medicina, especialmente en el campo del tratamiento de diversos cánceres.

REIVINDICACIONES

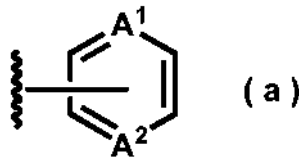
1. Un compuesto de fórmula general (I):



5

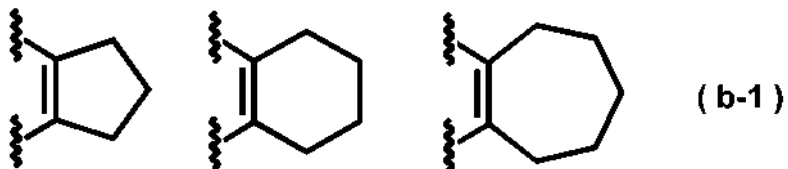
en la que,

10 A¹ y A² cada uno independientemente significan un átomo de nitrógeno, o significan un grupo metino opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ o un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆; el Anillo B es un anillo condensado con un anillo de fórmula (a):



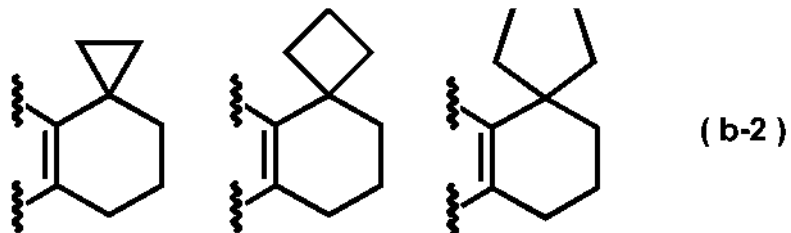
15

seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-1):



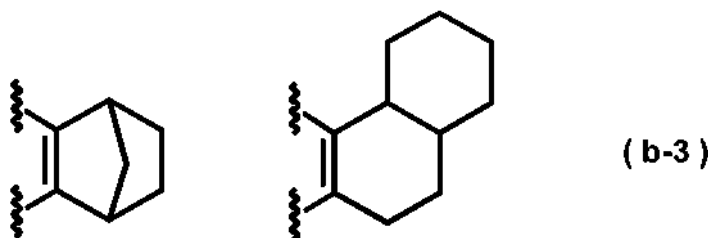
20

un grupo que consiste en una fórmula (b-2):



25

o un grupo que consiste en una fórmula (b-3):



en las que uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo, un grupo carbonilo o un grupo de $-N(R^{1a})-$, y uno o dos o más grupos metileno que constituyen dicho Anillo B pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 o un grupo de $-Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}$,

Cy significa un grupo arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

Q^{1a} , Q^{1b} , Q^{1d} y Q^{1e} cada uno independientemente significan un enlace sencillo o un grupo alquileo C_1-C_6 , en los que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el grupo alquileo C_1-C_6 pueden estar independientemente sustituidos con un grupo sulfinilo, un grupo sulfonilo o un grupo carbonilo;

R^1 significa un átomo de hidrógeno o significa un grupo alquilo C_1-C_6 que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo-alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 ;

R^2 significa un grupo arilo, aralquilo o heteroarilo que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo-alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 ;

R^{1a} significa un átomo de hidrógeno o significa un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o alcanóilo C_2-C_7 que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 y un grupo alcanóilo C_2-C_7 , o significa un grupo de $-Q^{1b}-Cy$ o $-Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}$;

R^{1b} y R^{1c} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 , o significan un grupo de $-Q^{1e}-N(R^{1h})R^{1i}$;

R^{1f} y R^{1g} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ;

R^{1h} y R^{1i} cada uno independientemente significan un átomo de hidrógeno o significan un grupo alquilo C_1-C_6 , alcanóilo C_2-C_7 o alquilsulfonilo C_1-C_6 que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_6 , un grupo alcanóilo C_2-C_7 y un grupo alquilsulfonilo C_1-C_6 ; y

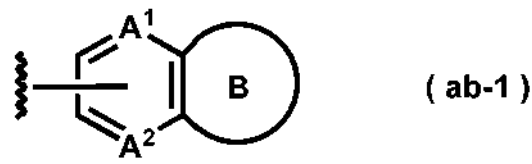
X significa $=NH$ o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

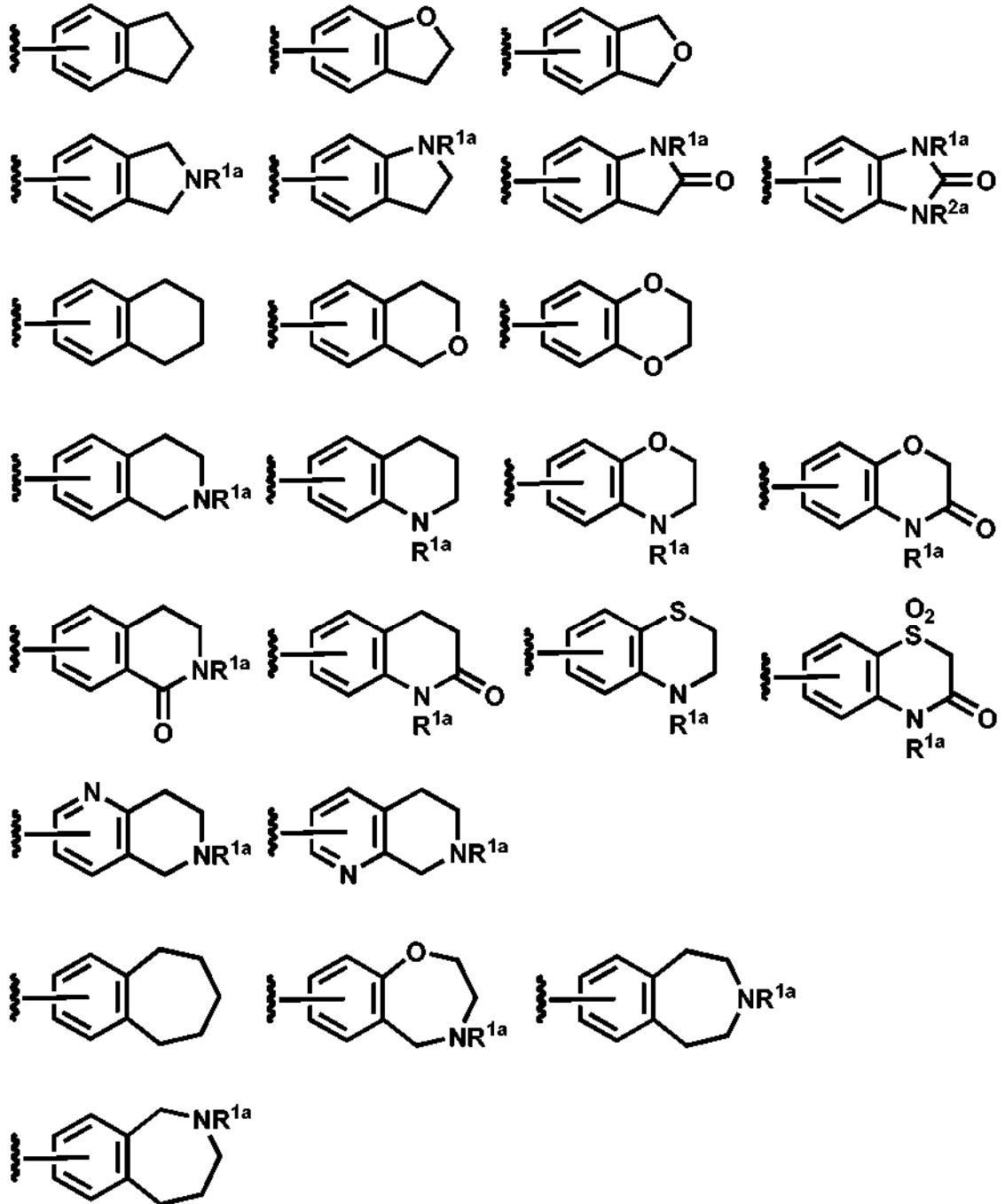
3. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R^2 es un grupo fenilo o piridilo que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo-alquilo C_1-C_6 y un grupo hidroxil-alquilo C_1-C_6 .

4. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A^1 y A^2 son grupos metileno sin sustituir.

5. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un grupo de fórmula (ab-1):



es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-10):

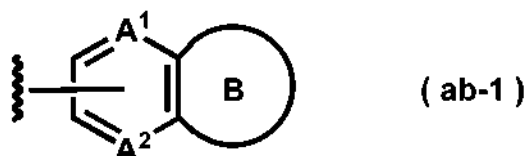


(en las que R^{2a} significa un átomo de hidrógeno o significa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o alcanóilo C₂-C₇ que tienen opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ y un grupo alcanóilo C₂-C₇, o significa un grupo de -Q^{1b}-Cy o -Q^{1d}-N(R^{1f})R^{1g}; Cy, Q^{1b}, Q^{1d}, R^{1f} y R^{1g} tienen los mismos significados que en la reivindicación 1), en el que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

5

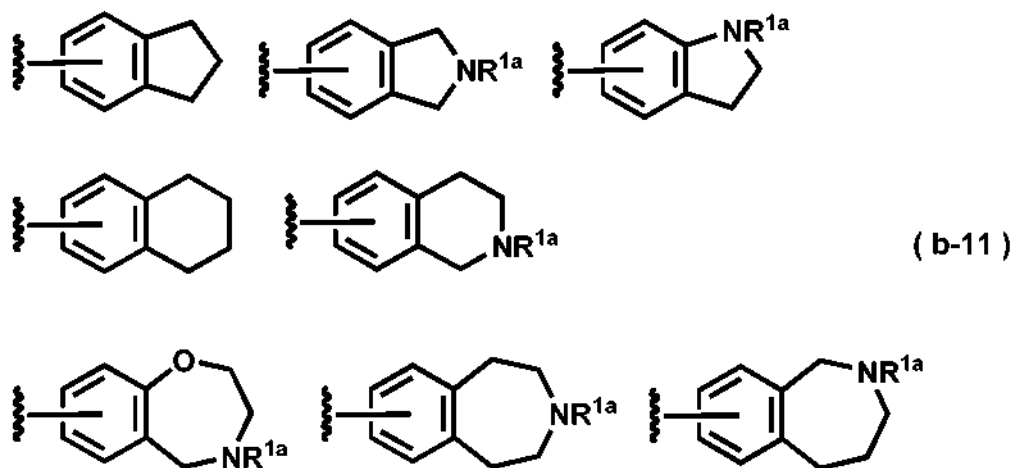
10

6. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el grupo de fórmula (ab-1):



es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-11):

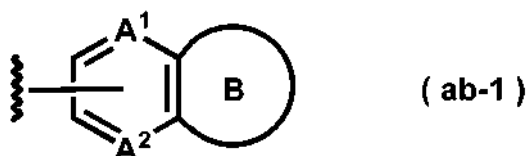
15



en las que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

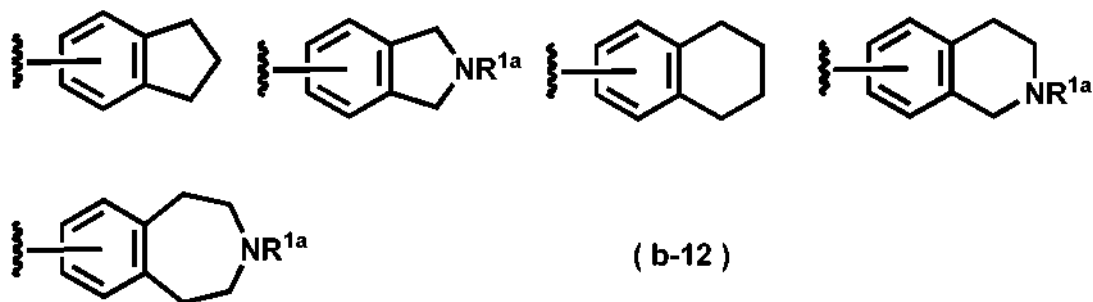
20

7. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el grupo de fórmula (ab-1):



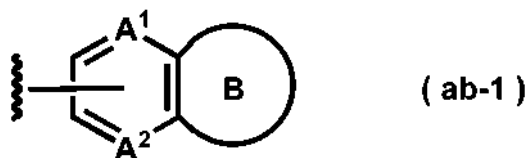
25

es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-12):



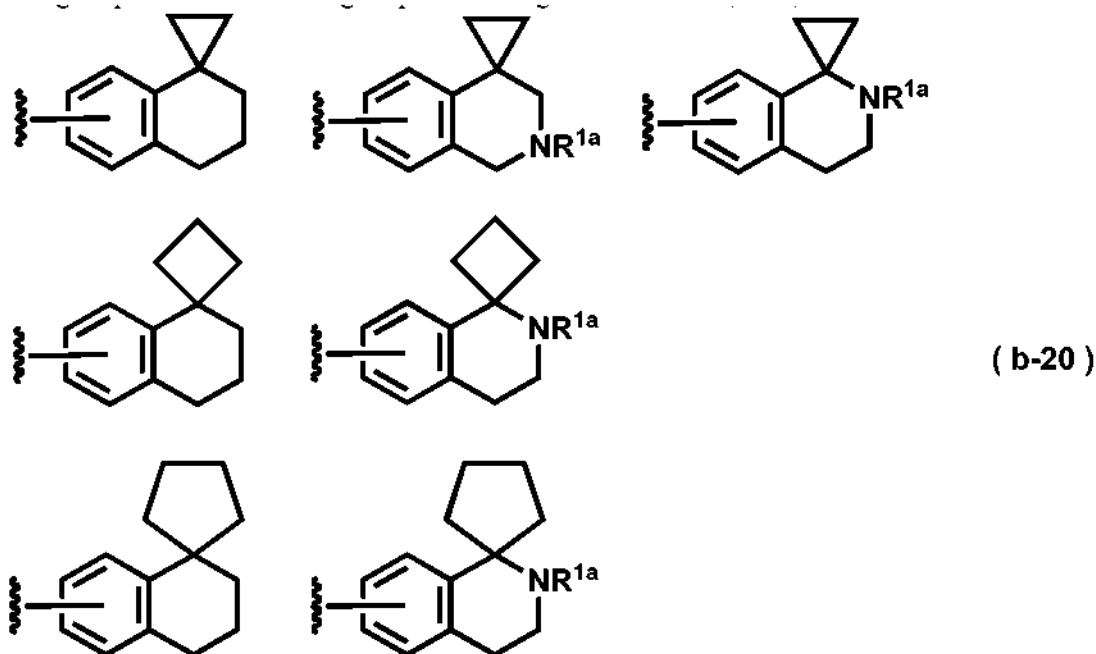
5 en las que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

8. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo de fórmula (ab-1):



10

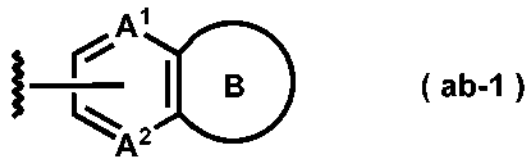
es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-20):



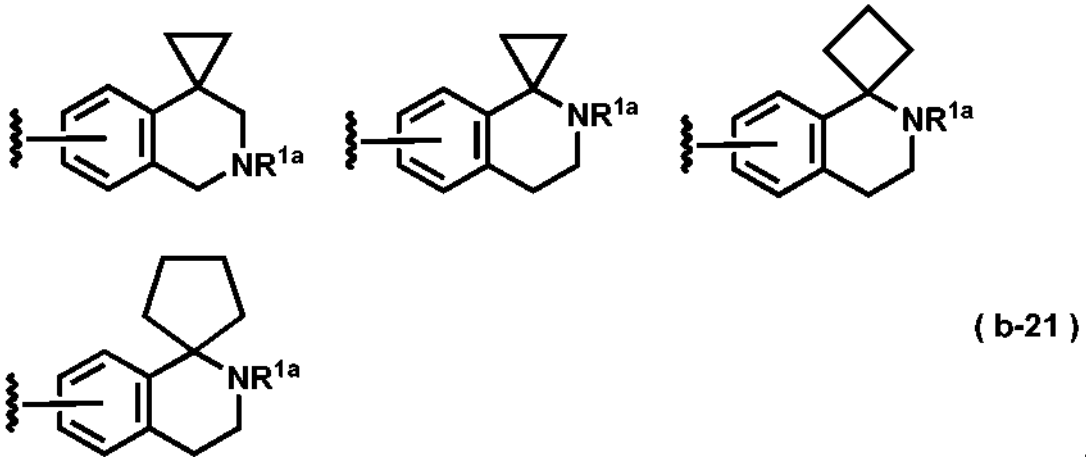
15

en la que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

20 9. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el grupo de fórmula (ab-1):

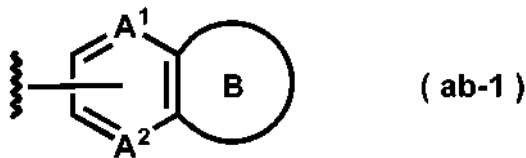


es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-21):

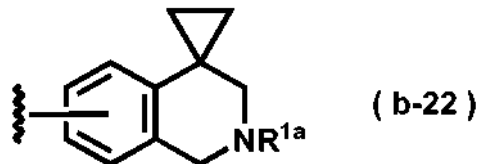


5 en las que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

10 10. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el grupo de fórmula (ab-1):

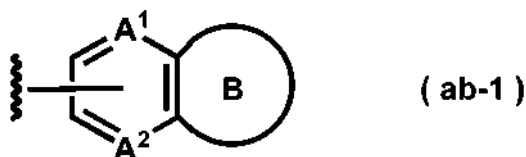


15 es un grupo de una fórmula (b-22):

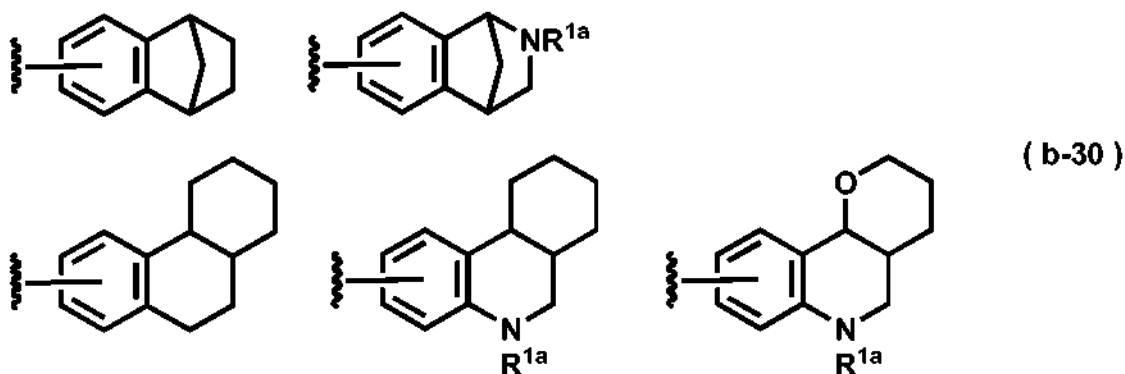


20 en la que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

25 11. El compuesto, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo de fórmula (ab-1):



es un grupo seleccionado entre un grupo que consiste en una fórmula (b-30):



5

en las que uno o dos o más grupos metileno que constituyen el anillo alifático del grupo pueden estar independientemente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi-alquilo C₁-C₆ o un grupo de -Q^{1a}-N(R^{1b})R^{1c}.

10

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes compuestos:

- (1) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (2) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2,4,4-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (3) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (4) 3-(2,4-dicloropiridin-3-il)-4-imino-7-[[1,1,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (5) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(1,1,2-trimetil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (6) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (7) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[3-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (8) 3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-imino-7-[(2'-metil-2',3'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (9) 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (10) 3-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (11) 3-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (12) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2,5-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (13) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(2-hidroxietil)-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-4-imino-1-metil-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (14) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (15) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (16) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;
- (17) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[[7-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-

45

d]pirimidin-2(1H)-ona;

(18) 3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-7-[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)amino]-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;

(19) 3-(2,6-diclorofenil)-7-[(6-[(dimetilamino)metil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)amino]-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; o

(20) 7-[(2-acetil-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)amino]-3-(2,6-diclorofenil)-4-imino-3,4-dihidropirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona;

o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación para administración simultánea, por separado o sucesiva, que comprende:

(a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, y

(b) un agente anticáncer seleccionado entre un grupo que consiste en agentes de alquilación anticáncer, antimetabolitos anticáncer, antibióticos anticáncer, agentes de origen vegetal anticáncer, compuestos de complejo coordinado de platino anticáncer, derivados de camptotecina anticáncer, inhibidores de tirosina quinasa anticáncer, anticuerpos monoclonales, interferones, modificadores de la respuesta biológica y otros agentes anticáncer, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, en donde

los agentes de alquilación anticáncer son N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuoona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida y carmustina;

los antimetabolitos anticáncer son metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina y pemetrexed disódico;

los antibióticos anticáncer son actinomicina D, doxorubicina, daunorrubicina, neocarzinostatina, bleomicina, peplomicina, mitomicina C, aclarrubicina, pirarrubicina, epirubicina, zinostatina estimalámero, idarrubicina, sirolimus y valrubicina;

los agentes de origen vegetal anticáncer son vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, sobuzoxano, docetaxel, paclitaxel y vinorelbina;

los compuestos de complejo coordinado de platino anticáncer son cisplatino, carboplatino, nedaplatino y oxaliplatino;

los derivados de camptotecina anticáncer son irinotecán, topotecán y camptotecina;

los inhibidores de tirosina quinasa anticáncer son gefitinib, imatinib y erlotinib;

los anticuerpos monoclonales son cetuximab, bevacizumab, rituximab, alemtuzumab y trastuzumab;

los interferones son interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferón γ -1a e interferón γ -n1,

los modificadores de la respuesta biológica son krestina, lentinano, sizofirán, picibanilo o ubenimex, y

los otros agentes anticáncer son mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina, tretinoína, alefacept, darbepoetina alfa, anastrozol, exemestano, bicalutamida, leuprorelina, flutamida, fulvestrant, pegaptanib octasódico, denileuquina difitox, aldesleuquina, tirotropina alfa, trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina y goserelina.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en terapia.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de cáncer.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo o una combinación de la reivindicación 14 para su uso en combinación con terapia de radiación.

18. Uso del compuesto o de una sal o un derivado de N-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un agente anticáncer.