(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 685 070**

(51) Int. CI.:

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2014 PCT/JP2014/077653**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15056771**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2014 E 14853825 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 3059239**

(54) Título: **Compuesto bicíclico que contiene azufre**

(30) Prioridad:

17.10.2013 JP 2013216332

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2018

(73) Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP

(72) Inventor/es:

SHIRAISHI, NOBUYUKI;
HOSHII, HIROAKI;
HAMAGUCHI, WATARU;
HONJO, ERIKO;
TAKUWA, TOMOFUMI;
KONDO, YUJI y
GOTO, TAKAYUKI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Compuesto bicíclico que contiene azufre

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto bicíclico que contiene azufre que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar la esquizofrenia, el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS), el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

Técnica anterior

El ácido γ-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibidor típico que activa tanto a un receptor $GABA_A$ ionotrópico como a un receptor $GABA_B$ metabotrópico. El receptor $GABA_B$ se expresa en la mayoría de las terminales presinápticas y las porciones postsinápticas en el cerebro de mamíferos y ajusta la transmisión sináptica inhibidora y por lo tanto, tiene una gran variedad de acciones fisiológicas y psicopatológicas. El receptor $GABA_B$ es un receptor acoplado a proteína G (GPCR), tiene siete dominios transmembrana y se clasifica estructuralmente como de clase C. Estos GPCR de clase C tienen una región extracelular particularmente grande y funciona mediante la formación de homo o heterodímeros (Neuropharmacology, 2011, ene, vol. 60 (1), p. 82-92). El receptor $GABA_B$ forma un heterodímero de $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$ y ejerce su función de receptor mediante la cooperación entre las subunidades. Es decir, $GABA_{B1}$ tiene la función únicamente de permitir que se una el ligando de un receptor $GABA_B$ ortostérico y promueva el acoplamiento y la función activadora de una proteína G de $GABA_{B2}$. El receptor $GABA_B$ activado inhibe una adenilato ciclasa y controla la apertura de los canales de K^+ (GIRK) conjugados con proteína G y canales de calcio dependientes de voltaje.

A partir de estudios recientes, se ha informado de que los trastornos mentales, tales como el deterioro cognitivo y similares, están causados por la disfunción de los nervios mediada por GABA en los pacientes (Trends in Neurosciences, 2012, vol. 35 (1), p. 57-67; Molecular Psychiatry, 2003, vol. 8 (8), p. 721-737, 715; Frontiers in Psychiatry, 2012, vol. 3, p. 51; y Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2012, oct, vol. 36 (9), p. 2044-2055).

El baclofeno es un agonista selectivo del receptor $GABA_B$ y se usa en la práctica clínica. En ensayos preclínicos, se ha comunicado que el baclofeno mejora el deterioro cognitivo inducido por metanfetamina en ratones (European Journal of Pharmacology, 2009, vol. 602 (1), p. 101-104); trastorno de inhibición por estímulo previo inducida por metanfetamina y MK-801 (Neuropsychopharmacology, 2008, dic, vol. 33 (13), p. 3164-3175); y trastorno psiquiátrico social, trastorno de la memoria espacial y ondas cerebrales de la banda γ en ratones genéticamente modificados con hipofunción del receptor NMDA (Translational Psychiatry, 2012, 17 de jul, vol. 2, p. e142). Se ha comunicado que el R-baclofeno es eficaz en pacientes con síndrome de X frágil y trastornos del espectro autista (Science Translational Medicine, 2012, 19 de sep., vol. 4 (152), p. 152ra127; y Journal of Autism and Development Disorders., 2014, abr, vol. 44 (4), p. 958-964). También se ha comunicado que FMR1, un gen que causa el síndrome de X frágil, tiene un efecto significativo en la expresión de numerosos genes asociados con el trastornos del espectro autista (Nature, 2012, dic, vol. 492, p. 382-386; y Cell, 2011, jul, vol. 146 (2), p. 247-261).

El baclofeno se ha usado en la práctica clínica para el tratamiento de la espasticidad, las contracturas o la rigidez, causadas por degeneración espinocerebelosa, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, accidente cerebrovascular, traumatismo cerebral o similares (Neurology, 2004, 26 de oct, vol. 63 (8), p. 1357-1363). También se ha comunicado que el baclofeno es eficaz en los trastornos de la ansiedad (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, vol. 310, P. 952-963); la adicción a sustancias, por ejemplo, adicción a drogas, tales como nicotina, cocaína, morfina y similares o el alcoholismo (Advances in Pharmacology, 2010, vol. 58, p. 373-396; Drug and Alcohol Dependence, 2002, Febl, vol. 65 (3), p. 209-220; y Synapse, 2003, oct, vol. 50 (1), p. 1-6); el dolor, por ejemplo, dolor neuropático, 2004, ago., vol. 8(4), p. 377-383); y esofagitis por reflujo (Neurogastroenterology and Motility, 2012, jun, vol. 24 (6), p. 553-559, e253).

Se ha comunicado que el ácido γ-hidroxibutírico (GHB), un agonista de $GABA_B$, también mejora la fatiga en pacientes con fibromialgia y por lo tanto, es eficaz para la fibromialgia (Pain, 2011, vol. 152, págs. 1007-1017). Los síntomas de la fibromialgia son similares a los del síndrome de fatiga crónica. Se espera que el agonista de $GABA_B$ sea eficaz para el síndrome de fatiga crónica.

Se ha comunicado que cuando las señales de $GABA_B$ se activan, se inhibe la sobreexpresión de los genes PMP22 que causan la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A (European Journal of Neuroscience, 2004, mayo, vol. 19(10), p. 2641-2649; y Nature Reviews Drug Discovery, 2012, vol. 11, p. 589).

Se ha comunicado que un receptor $GABA_B$ también se encuentra presente en los órganos periféricos, tales como bazo, pulmón, hígado, intestino, estómago, esófago, vejiga y similares (Neuroscience, 2000, vol. 100 (1), p. 155-170; y The Journal of Biological Chemistry, 2000, 13 de oct, vol. 275 (41), p. 32174-32181). Por lo tanto, cabe esperar la

aplicación del ligando del receptor $GABA_B$ en el tratamiento de enfermedades en los órganos periféricos.

Por lo tanto, se cree que es útil un compuesto que active un receptor $GABA_B$ para la prevención o el tratamiento de la esquizofrenia,, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

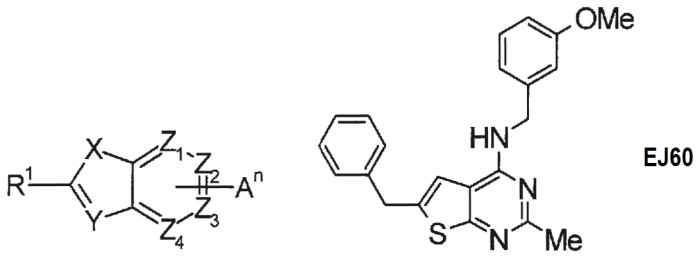
Por otro lado, el baclofeno tiene una estrecha ventana terapéutica debido a sus efectos secundarios, tales como sedación, debilidad muscular y similares y por lo tanto, su uso queda limitado. La terapia con baclofeno también tiene los efectos secundarios de reducción de la coordinación motora, reducción de la temperatura corporal y similares.

Existen varios informes de un modulador alostérico positivo (PAM) (Molecular Pharmacology, 2001, vol. 60 (5), p. 963-971; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, sep., vol. 310 (3), p. 952-963; y Psychopharmacology (Berl), 2011, mayo, vol. 215(1), p. 117-128). El PAM del receptor $GABA_B$ se une a un receptor en un sitio distinto al sitio para la unión a un ligando endógeno, mejorando de este modo la función del receptor. El PAM del receptor $GABA_B$ no solo muestra actividad agonista, sino que aumenta la afinidad para un receptor de un GABA endógeno y por lo tanto, tiene la acción de aumentar la potencia y eficacia del receptor $GABA_B$. Se cree que debido a estas propiedades, el PAM del receptor $GABA_B$ no muestra los efectos secundarios del agonista de $GABA_B$ (por ejemplo, los efectos secundarios del baclofeno descritos anteriormente) y tiene efectos terapéuticos útiles.

Por lo tanto, el PAM del receptor $GABA_B$ tiene pocos efectos secundarios y se espera que sea útil para la prevención o el tratamiento de la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

El documento de patente 1 desvela un compuesto de la siguiente fórmula general, que incluye un compuesto representado por el Ej60 en forma de un fármaco para tratar la esquizofrenia.

[Quím. 1]

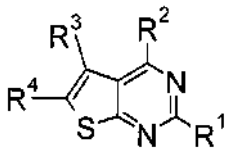


EJ60

(En la fórmula, la definición de R^1 incluye muchos grupos. Como uno de esos grupos, R^1 es un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido o similar. La definición de A^n incluye muchos grupos. Como uno de esos grupos, A^n es un grupo alquilo que puede estar sustituido o similar. Para los otros símbolos de la fórmula, consultar el documento de patente 1.)

El documento de patente 2 desvela que un inhibidor de mGluR1 representado por la siguiente fórmula general es útil para la enfermedad de Parkinson, migraña o similar.

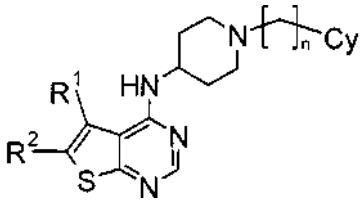
[Quím. 2]



(En la fórmula, R^2 representa -N (R^{2a}) R^{2b}, -O-R^{2a}, o -S-R^{2a}. Para los otros símbolos de la fórmula, consultar el documento de patente 2.)

El documento de patente 3 desvela que un antagonista de 5-HT representado por la siguiente fórmula general es útil como fármaco para tratar una enfermedad neuropatológica.

[Quím. 3]



(Para los símbolos de la fórmula, consultar el documento de patente 3.)

Técnica anterior

Documento de patente

[Documento de patente 1] Publicación internacional WO 2006/030031
[Documento de patente 2] Publicación internacional WO 02/062803
[Documento de patente 3] Publicación internacional WO 2004/089312

Divulgación de la invención

Problemas que deben resolverse por la invención

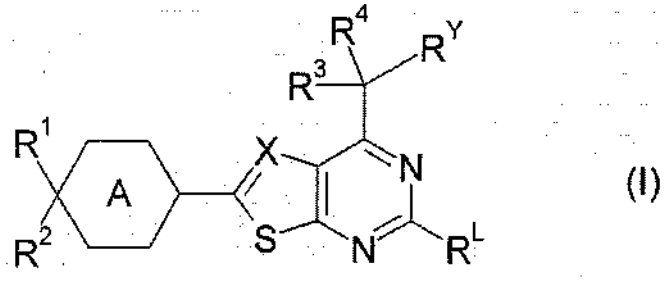
La presente invención proporciona un compuesto bicíclico que contiene azufre que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos acerca de PAM del receptor $GABA_B$ y por consiguiente, han descubierto que un compuesto bicíclico que contiene azufre es un PANM del receptor $GABA_B$, completando de esta forma la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, así como a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y un excipiente.

[Quím. 4]

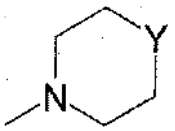


(I)

(en la fórmula,

X es CH,
R^1es alquilo inferior,
R^2es alquilo inferior,
en donde R^1 y R^2 pueden formar un cicloalcano junto con los átomos de carbono a los que están unidos,
R^3 es -H,
R^4 es -H,
el anillo A es un anillo ciclohexano,
R^Y es $-NR^AR^B$,
R^A y R^B forman un amino cíclico que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,
donde el amino cíclico es un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

[Quím. 5]



(III)

Y es NH, O, S, S $(=O)_2$, o CH_2, y
R^L es alquilo inferior).

Además, a menos que se indique otra cosa, cuando los símbolos de una fórmula química determinada en la presente memoria descriptiva se usan también en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

Además, la presente invención se refiere a:

(1) una composición farmacéutica para prevenir o tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo; donde la composición farmacéutica incluye un agente para tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo;
(2) uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth;
(3) uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth;
(4) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth;

Sin embargo, el término "sujeto" es un ser humano u otro animal que necesite prevención o tratamiento del mismo y de acuerdo con una realización concreta, un ser humano que necesite prevención o tratamiento del mismo.

Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene acción de PAM de un receptor $GABA_B$ y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar la esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con detalle.

El “alquilo inferior" es un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento se denominará simplemente C_{1-6}), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similar, en otra realización, alquilo C_{1-4} y en otra realización más, metilo.

El “alquileno inferior” es un alquileno C_{1-6} lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno o similar, en otra realización, alquileno C_{1-4} y en otra realización más, etileno.

El “haloalquilo inferior" es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, en otra realización, alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, en una realización adicional, alquilo inferior sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno y en otra realización más, $-CF_3$.

El “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El “cicloalcano” es un anillo hidrocarburo C_{3-8} saturado, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, en otra realización, cicloalcano C_{5-6}, en una realización adicional, ciclohexano y en otra realización más, ciclopropano.

El “cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarburo C_{3-8} saturado, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, en otra realización, cicloalquilo C_{5-6}, en una realización adicional, ciclohexilo y en otra realización más, ciclopropilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede estar sustituido" significa “que no está sustituido" o "que está sustituido con de 1 a 5 sustituyentes” y en otra realización, “que no está sustituido" o "que está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes”. Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos entre sí.

En la presente memoria descriptiva, con respecto a la expresión “R^a y R^b forman un amino cíclico que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos”, los ejemplos de sustituyentes que pueden usarse para sustitución del amino cíclico incluyen los grupos seleccionados entre el siguiente grupo Z.

Grupo Z:

(I) =O,
(2) -OH,
(3) -O-alquilo inferior,
(4) halógeno,
(5) -CN,
(6) alquilo inferior,
(7) haloalquilo inferior,
(8) alquileno inferior-OH,
(9) alquileno inferior-O-alquilo inferior,
(10) -C(=O)-alquilo inferior,
(11) -C(=O)-alquileno inferior-OH,
(12) -C(=O)-alquileno inferior-CN y
(13) cicloalquilo.

En un aspecto determinado, los ejemplos del “grupo seleccionado entre el grupo Z” incluyen los grupos seleccionados entre el siguiente grupo Z1.

Grupo Z1:

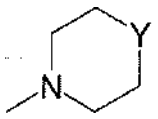
(1) -OH,
(2) alquilo inferior y
(3) -C(=O)-alquileno inferior-OH.

A continuación se muestran algunos aspectos de la presente invención.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales, en la que

R^Y es $-NR^AR^B$,
R^A y R^B forman un amino cíclico que puede estar sustituido con R^0, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,
donde el amino cíclico es un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

[Quím. 6]



(III)

, y
R^0 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo Z:
Grupo Z:

(1) =O,
(2) -OH,
(3) -O-alquilo inferior,
(4) halógeno,
(5) -CN,
(6) alquilo inferior,
(7) haloalquilo inferior,
(8) alquileno inferior-OH,

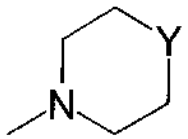
(9) alquileno inferior-O-alquilo inferior,
(10) -C(=O)-alquilo inferior,
(11) -C(=O)-alquileno inferior-OH,
(12) -C(=O)-alquileno inferior-CN y
(13) cicloalquilo.

[2] El compuesto o una de sus sales tal como se describe en [1], donde el grupo seleccionado entre el grupo Z es un grupo seleccionado entre:
Grupo Z1:

(1) -OH,
(2) alquilo inferior y
(3) -C(=O)-alquileno inferior-OH.

[3] El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, donde Y es O, S o $S(=O)_2$.
[4] El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, donde R^L es CH_3.
[5] El compuesto o una de sus sales, que es una combinación de dos o más grupos de los grupos descritos en las realizaciones [1] a [4].
A continuación se muestran ejemplos de la combinación de la presente invención.
[6] El compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, donde X es CH, el anillo A es un anillo ciclohexano, R^1 es alquilo inferior, R^2 es alquilo inferior, R^3 es -H, R^4 es -H, R^Y está representado por la siguiente fórmula (III) que puede estar sustituida:

[Quím. 7]



(III)

,

Y es O, S o $S(=O)_2$, y R^L es alquilo inferior.

Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sus sales:

6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina,
trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol,
1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-4-ol,
6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metil-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina,
6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina o
1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-2,2-dimetilpiperidin-4-ol.

El grupo “1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo" significa el mismo grupo que “1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo".

En la presente memoria descriptiva, el "PAM" es un compuesto que se une a un receptor en un sitio diferente al sitio para la unión a un ligando endógeno, mejorando de este modo la función del receptor. El compuesto no solo muestra actividad agonista, sino que tiene la acción de aumentar la potencia y eficacia del receptor.

En la presente memoria descriptiva, la "acción de PAM" es una acción que tiene el PAM como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, en el ejemplo de prueba 1, significa un compuesto que desplaza hacia la izquierda o desplaza hacia arriba una curva de reacción de respuesta a la dosis de GABA que en el eje horizontal tiene la dosis y en el eje vertical tiene la respuesta. Cuando un fármaco de prueba tiene "potencia", el compuesto desplaza hacia la izquierda la curva de respuesta a la dosis de GABA, mientras que cuando un fármaco tiene "eficacia", el compuesto desplaza hacia arriba la curva de respuesta a la dosis de GABA.

En la presente memoria descriptiva, los síntomas de enfermedad no son completamente independientes y pueden solaparse entre sí. Por ejemplo, los síntomas de la esquizofrenia, SIAC y el deterioro cognitivo pueden solaparse entre sí.

Además, en la presente memoria descriptiva, el nombre de la enfermedad se basa en las referencias de "ICD10", que es la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (Organización Mundial de la Salud), 4ª edición (DSM-4) y 5ª edición (DSM-5) de Statistical Manual of Mental Diagnosis in American Psychiatric Association (APA),

y/o Guidelines of the Japanese Society of Neurology guidelines o similares.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de las clases de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) puede describirse en forma de solo un isómero, aunque la presente invención incluye dicho isómero, formas aisladas de os isómeros o mezclas de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener en algunos átomos de carbono asimétricos o asimetría axial y por consiguiente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención también describe un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares, a través de solvolisis o en condiciones fisiológicas. Algunos ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Progress in Medicine, 1985, p. 2157-2161 y “Pharmaceutical Research and Development” (Hirokawa Publishing Company) 1990, Vol. 7, Drug Design, p. 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido, dependiendo del tipo de sustituyentes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico.

La presente invención incluye además diversos hidratos y solvatos y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) y una de sus sales. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con varios isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Procedimientos de preparación)

Puede prepararse el compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente del mismo y aplicando distintos métodos de síntesis conocidos. En este momento, dependiendo del tipo de los grupos funcionales, es efectivo en algunos casos, desde el punto de vista de las técnicas de preparación, sustituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que es capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional), en la etapa de los materiales de partida a los intermedios. Los ejemplos de dicho grupo protector incluyen los descritos por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, en “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (4^{a} edición), 2006” y similares y uno de estos puede seleccionarse de forma apropiada y usarse si es necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de procedimiento, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo la reacción y eliminando después el grupo protector si fuera necesario.

Además, puede producirse el profármaco del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción de forma adicional usando el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa de un material de partida a un intermedio, al igual que en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede realizarse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación habituales y similares.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos representativos de preparación del compuesto de fórmula (I). También puede llevarse a cabo cada uno de los procesos de producción con referencia a las referencias incluidas en la presente descripción. Además, los procedimientos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestran a continuación.

Las abreviaturas siguientes pueden usarse en algunos casos de la presente memoria descriptiva, ejemplos, ejemplos de preparación y tablas siguientes.

PAM = modulador alostérico positivo, acción PAM = acción de modulación alostérica positiva, SIAC = deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia.

AcOH = ácido acético, BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo, salmuera = solución salina fisiológica saturada, CBB = azul brillante de Coomassie, CHAPS = 3-[(3-cloramidopropil)dimetilamonio]propanosulfonato, DABCO = 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, DCE = 1,2-dicloroetano, DCM = diclorometano, CDI = 1,1’-carbonildiimidazol, D-MEM = medio Eagle modificado de Dulbecco, DIBAL = diisobutilaluminio, DIBOC = bicarbonato de di-*terc*-butilo, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DME = dimetoxietano, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, DPPA=

difenilfosforil azida, DPPF = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, EGTA = glicol éter del ácido diamino tetraacético, Et_2O = éter dietílico, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, GABA = ácido γ-aminobutírico, HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-io, HCl/EtOAc = cloruro de hidrógeno/solución de EtOAc, HCl/dioxano = cloruro de hidrógeno /solución de dioxano, HBSS = solución salina equilibrada de Hanks, Hepes = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, IPE = diisopropiletiléter, $KOBu^t$ = *terc*-butóxido de potasio, LAH = hidruro de litio y aluminio, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, $MgSO_4$ = sulfato de magnesio anhidro, Ms = metanosulfonilo, MsCl = cloruro de metanosulfonilo, NaOEt = metóxido sódico, Na_2SO_4 = sulfato sódico anhidro, $NaBH(OAc)_3$ = triacetoxiborohidruro de sodio, $NaOBu^t$ = *terc*-butóxido sódico, NBS = N-bromosuccinimida, NCS = N-clorosuccinimida, n-BuLi = n-butillitio, NMO = N-metilmorfolina, NMP = N-metil-2-pirrolidona, ORF = marco de lectura abierta, $Pd(OAc)_2$ = acetato de paladio (II), Pd/C = paladio sobre carbono, Pd_2dba_3 = tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0), $Pd(PPh_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano, TTIP = isopropóxido de titanio (IV), WSC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, columna de gel de sílice = cromatografía en columna sobre gel de sílice, columna básica de gel de sílice = cromatografía básica en columna sobre gel de sílice, cromatografía supercrítica = cromatografía supercrítica, bicarbonato sódico acuoso saturado = solución acuosa saturada de $NaHCO_3$.

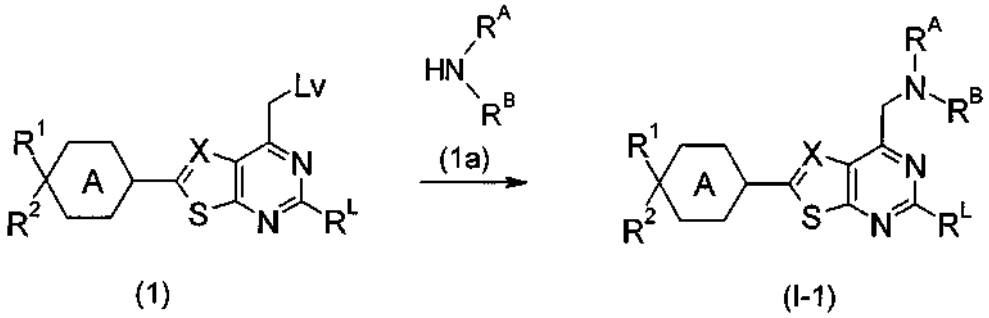
En la fórmula estructural, en algunos casos se pueden usar as siguientes abreviaturas.

Ac = acetilo, Bn = bencilo, Boc = terc-butoxicarbonilo, Et = etilo, Me = metilo, Ms = SO_2CH_3, Ph = fenilo, ^tBu o Bu^t = *terc*-butilo.

Además, por razones de conveniencia, una concentración mol/l se expresa mediante M. Por ejemplo, una solución acuosa de NaOH 1M significa una solución acuosa de NaOH de 1 mol/l.

(Proceso de producción 1)

[Quím. 8]



(1) (I-1)

(En la fórmula, Lv representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

El compuesto (I-1) de la presente invención puede prepararse a partir de un compuesto (1) y un compuesto (1a).

El grupo saliente es, por ejemplo, halógeno, un grupo OMs o similar. Esta reacción puede realizarse usando el compuesto (1) y el compuesto (1a) en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, agitando una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde el enfriamiento hasta el calentamiento, preferentemente de 0 ºC a 80 ºC, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción o sin disolvente. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares, éteres tales como Et_2O, THF, DME, dioxano y similares, hidrocarburos halogenados tales como DCM, DCE, cloroformo y similares, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN y un disolvente mezcla de los mismos. En algunos casos puede ser ventajoso para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA y NMO o una base inorgánica tal como K2CO3, Na_2CO_3, y KOH.

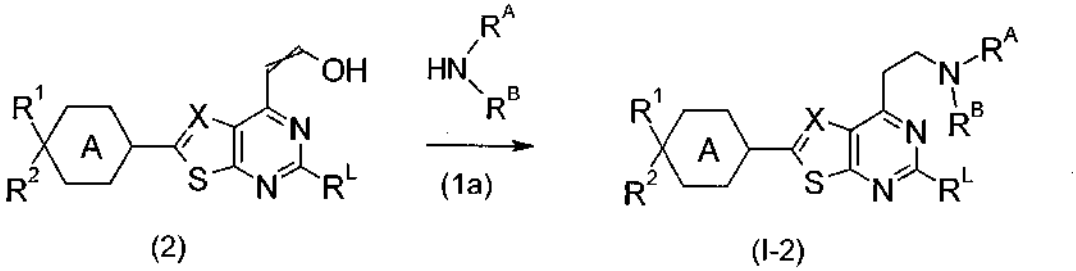
[Documentos]

S. R. Sandler y W. Karo, “Organic Functional Group Preparations”, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

“Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)”, vol. 14 (2005), editado por The Chemical Society of Japan, Maruzen.

(Proceso de producción 2)

[Quím. 9]



(En la fórmula, los dobles enlaces cruzados indican una configuración cis o trans.)

El compuesto (I-2) de la presente invención puede prepararse a partir de un compuesto (2) y el compuesto (1a).

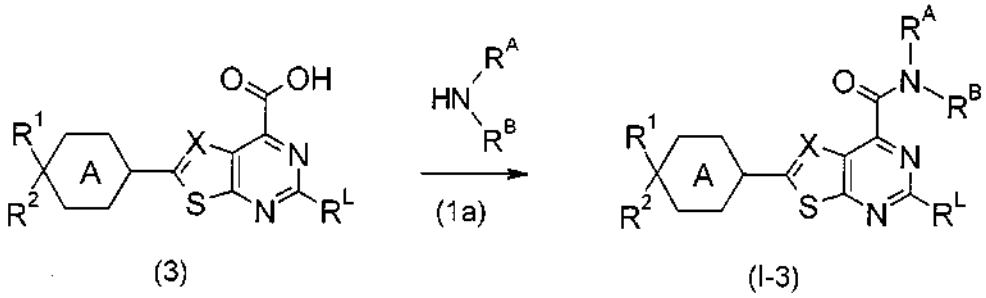
En la presente reacción, el compuesto (2) y el compuesto (1a) se usan en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso y una mezcla de los mismos se agita en cualquier condición de temperatura desde -30 ºC hasta calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente reductor. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero algunos ejemplos de los mismos incluyen alcoholes tales como MeOH y similares, éteres y disolventes mezclas de los mismos. Como agente reductor, pueden usarse NaBH $(OAc)_3$, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$ o similares. En algunos casos puede ser ventajoso para el progreso suave de la reacción añadir un agente deshidratante tal como tamices moleculares, AcOH, ácido clorhídrico, un complejo TTIP o similares. Mediante condensación del compuesto (2) con el compuesto (1a), se produce una imina y en algunos casos puede aislarse como un intermedio estable. Esta imina intermedia puede someterse a reducción para preparar un compuesto (1-2). Además, en lugar de usar el agente reductor, puede usarse un catalizador de reducción (por ejemplo, Pd/C y níquel Raney) a presión desde normal hasta 5066,25 kPa en atmósfera de nitrógeno, en presencia o ausencia de un ácido tal como AcOH y ácido clorhídrico en un disolvente tal como MeOH, EtOH y EtOAc. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier condición de temperatura desde el enfriamiento hasta el calentamiento.

[Documentos]

"Comprehensive Organic Functional Group Transformations II", A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, Vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005
"Courses en Experimental Chemistry (5ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Proceso de producción 3)

[Quím. 10]



El compuesto (I-3) de la presente invención puede prepararse a partir de un compuesto (3) y el compuesto (1a).

En la presente reacción, el compuesto (3) y el compuesto (1a) se usan en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso y una mezcla de los mismos se agita en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente desde -20 °C hasta 60 °C, normalmente durante de 0,1

horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero los ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados tales como DCM y similares, éteres, DMF, DMSO, EtOAc, CH_3CN o agua y un disolvente mezcla de los mismos. El agente de condensación es, por ejemplo, WSC, CDI, DPPA, HATU, oxicloruro de fósforo o similares. Con un aditivo tal como HOBt o similar, en algunos casos puede permitirse el progreso suave de la reacción. Con una base orgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, NMO o similar o una base inorgánica tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, KOH o similar, en algunos casos puede permitirse el progreso suave de la reacción.

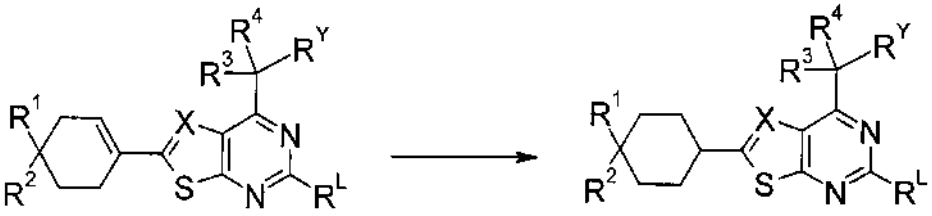
Además, también puede prepararse el compuesto (1-3) de la presente invención a partir de un derivado reactivo de un ácido carboxílico (3) y el compuesto (1a). Los ejemplos del derivado reactivo incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción con un agente de halogenación tal como oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo y similares; anhídridos de ácido mezclados obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares y ésteres activos obtenidos mediante condensación con HOBt o similar. En la reacción del derivado reactivo con el compuesto (1a), puede agitarse una mezcla de los mismos en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente desde -20 °C hasta 60 °C normalmente durante 0,1 horas hasta 5 días, con una base orgánica tal como piridina, TEA, DIPEA, NMO y similares, en un disolvente que es inerte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero pueden usarse hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos éteres o similares. Además, la base orgánica puede usarse en combinación con el disolvente.

[Documentos]

S. R. Sandler y W. Karo, “Organic Functional Group Preparations”, 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991
“Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)”, vol. 16 (2005), editado por The Chemical Society of Japan (Maruzen)

(Proceso de producción 4)

[Quím. 11]



(4) (I-4)

El compuesto (1-4) de la presente invención puede prepararse mediante la reacción de hidrogenación de un compuesto (4).

En la presente reacción, el compuesto (4) se agita en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente a temperatura ambiente normalmente durante 1 hora hasta 5 días, con un catalizador metálico, en un disolvente que es inerte a la reacción en atmósfera de hidrógeno.

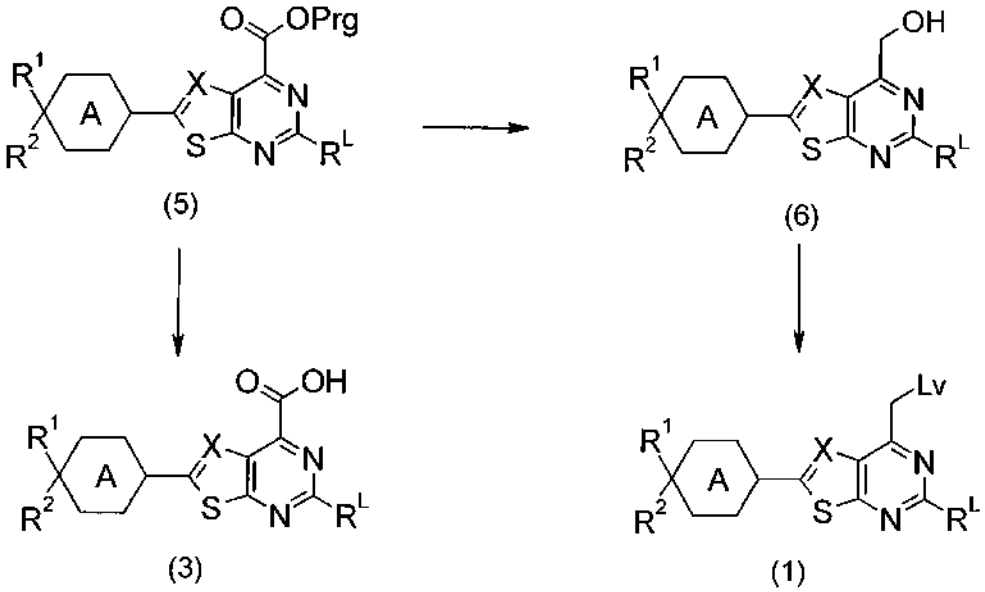
El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero ejemplos del mismo incluyen alcoholes, éteres y similares. El catalizador metálico es, por ejemplo, un catalizador de paladio tal como $Pd(OH)_2$ y similares. Como fuente de hidrógeno, en lugar de gas hidrógeno, puede usarse ácido fórmico o formiato de amonio en cantidades equivalentes o en una cantidad en exceso, en relación con el compuesto (4).

[Documentos]

M. Hudlicky, “Reductions in Organic Chemistry, 2ª edición (ACS Monograph: 188)”, ACS, 1996
“Jikken Kagaku Koza” (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen)

(Síntesis del material de partida 1)

[Quím. 12]



(En la fórmula, Prg significa un grupo protector. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

Puede prepararse un compuesto de partida (1) a partir de un compuesto (6).

(i) El compuesto de partida (1) en el que Lv es halógeno puede prepararse mediante la halogenación de un compuesto (6). Esta reacción puede realizarse en cualquier condición de temperatura desde calentamiento hasta calentamiento a reflujo con un agente de halogenación tal como SO_2Cl_2, oxicloruro de fósforo o similar y DMF. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede usarse tolueno o similar. Como agente de halogenación, puede usarse PBr_3, NBS o similar.
(ii) El compuesto de partida (1) en el que Lv es un grupo OMs puede prepararse añadiendo una base orgánica y MsCl al compuesto (6) en cualquier condición de temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente en un disolvente que es inerte a la reacción en atmósfera de hidrógeno. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede usarse DCM o similar.

El compuesto (6) puede prepararse por reducción de un compuesto (5).

En la presente reacción, el compuesto (5) se trata con un agente reductor en una cantidad equivalente o un una cantidad en exceso, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente a de -20 °C hasta 80 °C, normalmente durante de 0,1 horas a 3 días, en un disolvente que es inerte a la reacción. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero los ejemplos del mismo incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, alcoholes y disolventes mezclas de los mismos. Como agente reductor, en los siguientes documentos se usan $NaBH_4$, borano (BH_3) o un agente reductor. Cuando como agente reductor se usa, por ejemplo, $NaBH_4$, en algunos casos el cloruro de calcio puede permitir el progreso suave de la reacción.

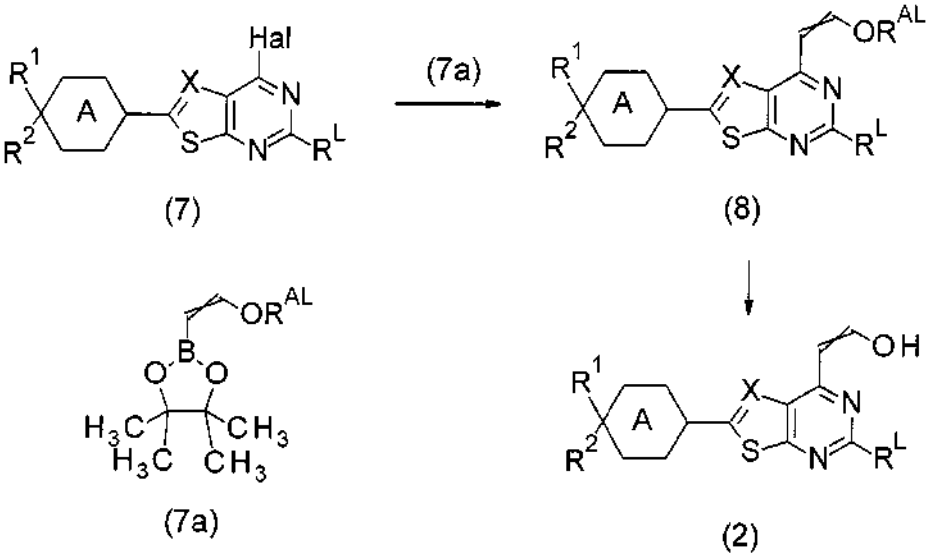
[Documentos]

M. Hudlicky, “Reductions in Organic Chemistry, 2ª edición (ACS Monograph: 188)”, ACS, 1996
R. C. Larock, “Comprehensive Organic Transformations”, 2ª edición, VCH Publishers, Inc., 1999
T. J. Donohoe, “Oxidation and Reduction en Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)”, Oxford Science Publications, 2000
“Jikken Kagaku Koza” (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

Puede prepararse el compuesto de partida (3) mediante la desprotección del compuesto (5). Esta reacción puede llevarse a cabo con referencia a “Protective Groups in Organic Synthesis”, Greene y Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons Inc, 1999.

(Síntesis del material de partida 2)

[Quím. 13]



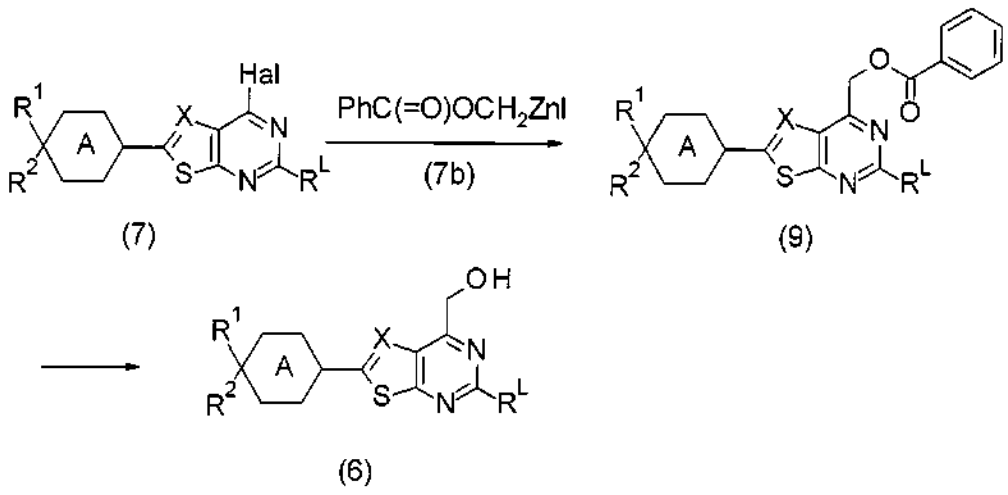
(En la fórmula, Hal representa halógeno, R^{AL} representa alquilo inferior y -OR^{AL} representa alquiloxi inferior. Lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

Puede prepararse el compuesto (2) mediante la desprotección de un compuesto (8). Esta reacción puede llevarse a cabo con referencia a “Protective Groups in Organic Synthesis”, Greene y Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons Inc, 1999.

Puede prepararse el compuesto (8) a partir de un compuesto (7) y un pinacol éster de ácido alquiloxietenoborónico inferior (7a). Esta reacción es un denominado acoplamiento de Suzuki entre el compuesto (7) y un compuesto de ácido borónico. Esta reacción puede realizarse añadiendo paladio, un ligando de fosfina y una base metálica como reactivo en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede usarse un disolvente que sea inerte a la reacción, tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, disolventes apróticos y AcOH o puede no usarse disolvente. Como el paladio, pueden usarse, por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, Pd_2dba_3 o similares. Como el ligando de fosfina, pueden usarse, por ejemplo, BINAP, DPPF, $P(Bu^t)_3$ o similares. Como la base metálica pueden usarse K_2CO_3, Cs_2CO_3, $NaOBu^t$ o similares.

(Síntesis del material de partida 3)

[Quím. 14]



Puede prepararse el compuesto de partida (6) mediante hidrólisis de un compuesto (9).

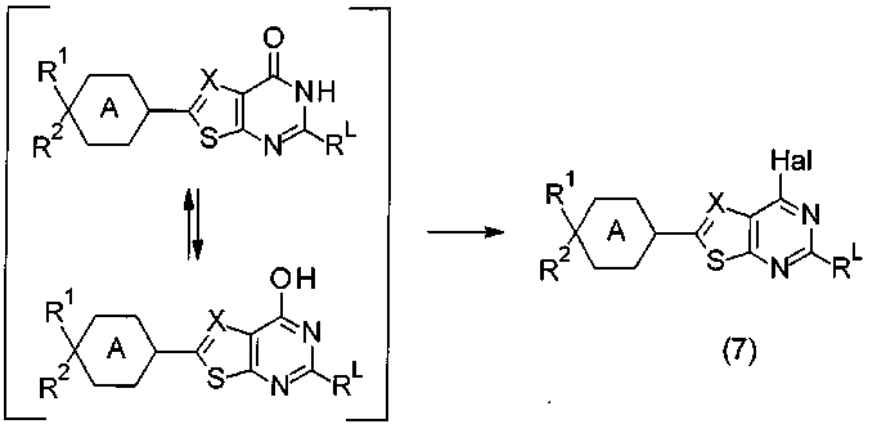
El compuesto (9) puede prepararse a partir del compuesto (7) y un compuesto (7b). Esta reacción es un acoplamiento de Negishi, en la cual un compuesto de cinc orgánico y un haluro orgánico se condensan con un catalizador de paladio o níquel para preparar un producto de unión carbono-carbono. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede usarse THF o similar. Como el catalizador, puede usarse, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$. Normalmente, la reacción puede realizarse a temperatura ambiente.

[Documentos]

Negishi, E. Acc. Chem. Res. 1982, vol. 15, p. 340-348,
"Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", editado por A. de Meijere y F. Diederich, 2ª edición, VCH Publishers Inc., 2004,
"Jikken Kagaku Koza" (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 13 (2005) (Maruzen)
Organic Letters, 2004, pág. 3225, Synlett, 2008, pág. 543

(Síntesis del material de partida 4)

[Quím. 15]



(10) (7)

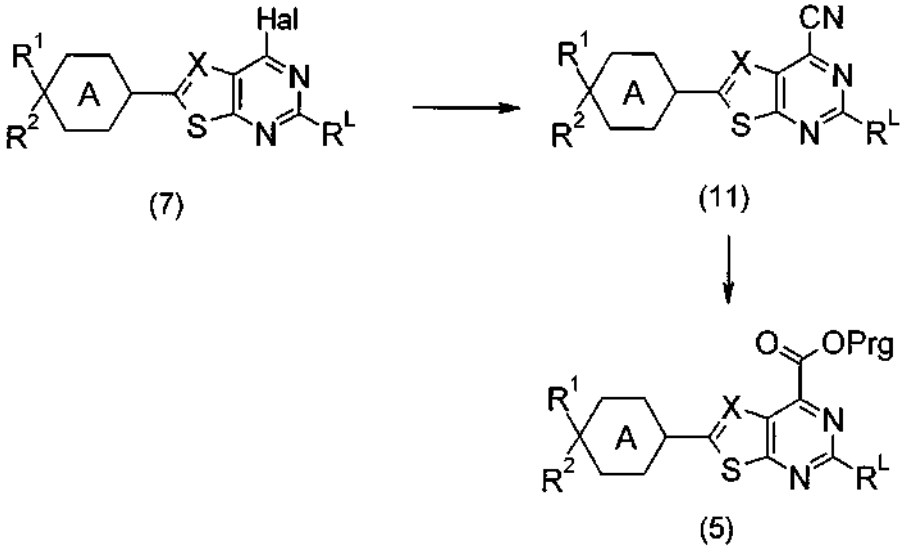
(El compuesto (10) está presente en forma de un tautómero como un cetoenol tal como se ha descrito anteriormente. En la presente memoria descriptiva, el compuesto (10) y el ejemplo de preparación Pr 23 y siguientes, tal como se describe a continuación, por razones de conveniencia, se indican bien en forma ceto o en forma enol).

El compuesto (7) puede prepararse mediante las halogenaciones del compuesto (10).

Esta reacción puede realizarse del mismo modo que el método descrito en la síntesis del material de partida 1 anterior.

(Síntesis del material de partida 5)

[Quím. 16]



Puede prepararse el compuesto de partida (5) a partir de un compuesto (11). Prg es un alquilo inferior tal como Me y Et.

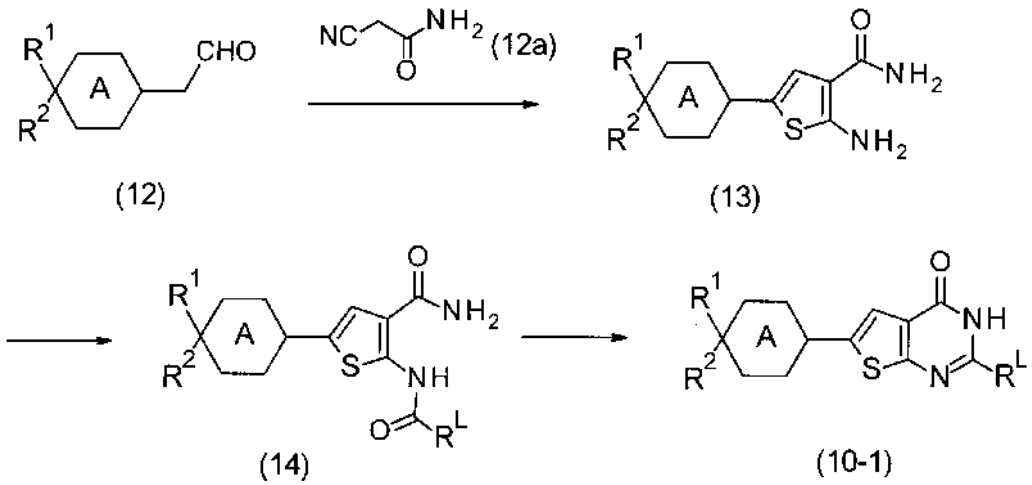
Esta reacción puede realizarse usando un alcohol (Prg-OH) como disolvente y un reactivo y agitando una mezcla de los mismos con un compuesto (11) e hidruro de hidrógeno tal como

HCl/dioxano y HCl/EtOAc, en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente hasta calentamiento, durante varias horas o durante una noche.

El compuesto (11) puede prepararse mediante la cianación del compuesto (7). Esta reacción puede realizarse con una fuente de CN tal como NaCN, KCN, Zn $(CN)_2$ o similar y CH_3SO_2Na o similar, en cualquier condición de temperatura desde 50 °C a 80 °C, durante varias horas hasta una noche en agitación. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede ser DMF o similar.

(Síntesis del material de partida 6)

[Quím. 17]



Puede prepararse el compuesto de partida (10-1) a partir de un compuesto (14).

Esta reacción puede realizarse mediante calentamiento y agitación del compuesto (14) con una solución acuosa de base inorgánica tal como una solución acuosa de NaOH o similar, en un disolvente que es inerte a la reacción. El

disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero pueden usarse alcoholes tales como EtOH y similares.

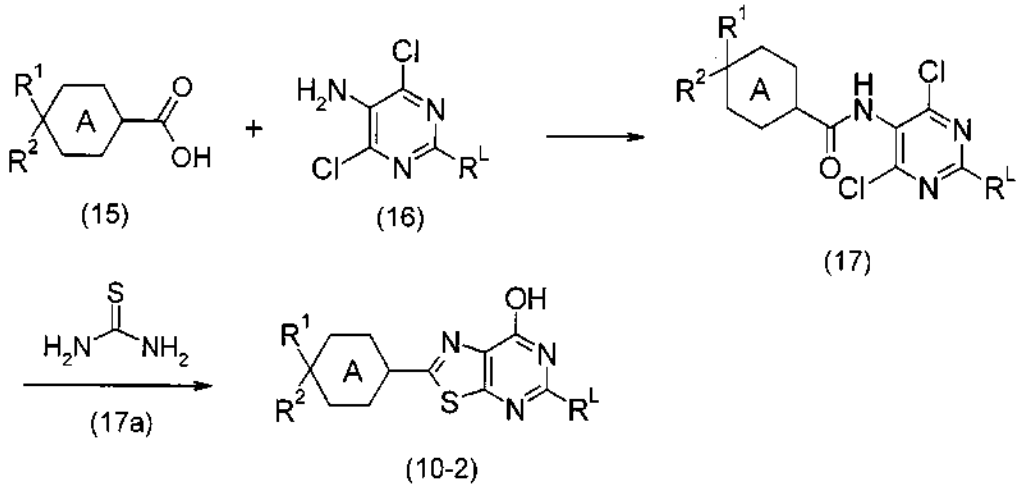
El compuesto (14) puede prepararse a partir de un compuesto (13).

Esta reacción es una amidación en la cual el compuesto (13) se hace reaccionar con un haluro de ácido de fórmula R^L-C(C=O)-Hal. Para la reacción, pueden usarse el mismo método que en el proceso de producción 3.

Puede prepararse el compuesto (13) a partir del compuesto (12) con una base orgánica tal como 2-cianoacetamida (12a), azufre, TEA y similares en un disolvente, normalmente por calentamiento. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, pero puede ser DMF o similar.

(Síntesis del material de partida 7)

[Quím. 18]



Puede prepararse el compuesto de partida (10-2) a partir de un compuesto (17) y un compuesto (17a).

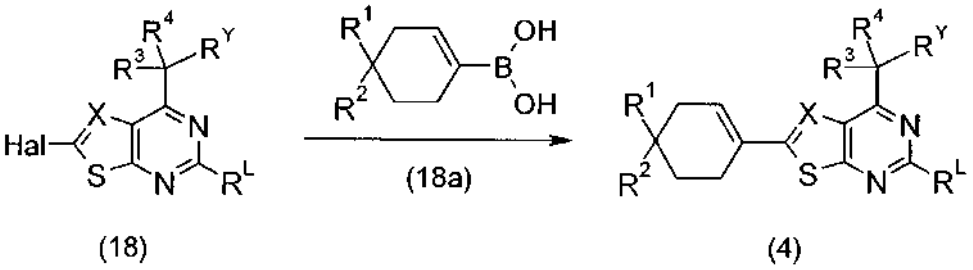
Esta reacción puede realizarse añadiendo ácido fórmico al compuesto (17) y el compuesto (17a), en un disolvente que es inerte a la reacción y con calentamiento y agitación. El disolvente no está particularmente limitado siempre que no interfiera con la reacción, puedo puede usarse un alcohol o similar.

Puede prepararse el compuesto (17) mediante la amidación del compuesto (15) y el compuesto (16).

Esta reacción puede realizarse del mismo modo que en el método descrito en el proceso de producción 3.

(Síntesis del material de partida 8)

[Quím. 19]



Puede prepararse el compuesto de partida (4) a partir de un compuesto (18) y un compuesto (18a).

Este proceso de producción es un denominado acoplamiento de Suzuki y puede llevarse a cabo del mismo modo que el método de preparación del compuesto (7) a partir del compuesto (8) de la síntesis del material de partida 2 tal

como se ha descrito anteriormente.

El compuesto de la fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal, un hidrato, un solvato o una sustancia cristalina polimórfica del mismo. Puede preparase una sal del compuesto de fórmula (I) llevando a cabo una reacción convencional de formación de sal.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas ordinarias, tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

Pueden preparase distintos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o separarlos usando las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden obtenerse los isómeros ópticos mediante un método general para diseñar la resolución óptica de los compuestos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómeros con ácidos o bases activos ópticamente, cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un material de partida apropiado ópticamente activo.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) o un sal del mismo se confirmó mediante las pruebas a continuación.

(Materiales)

La composición del medio y la composición del tampón usado en los siguientes ejemplos de prueba se muestran a continuación (la concentración de cada reactivo representa una concentración final).

Tampón KH (Tampón Krebs-Henseleit): Solución acuosa que contiene NaCl 119 mM, KCl 4,8 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, glucosa 10 mM y Tris-HCl 20 mM (pH = 7,4).
Tampón A: Solución acuosa que contiene sacarosa 0,32 mM, $MgCl_2$ 1 mM, y K_2HPO_4 1 mM.
Tampón B: Solución acuosa que contiene Tris-HCl 50 mM (pH = 7,7), NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, $CaCl_2$ 2 mM, EGTA 0,2 mM y GDP 30 µM.
Tampón C: Solución acuosa que contiene Tris-HCl 20 mM (pH = 7,7) y $MgCl_2$ 5 mM.
Tampón base: Solución acuosa que contiene probenecid 2,5 mM, Hepes-NaOH 20 mM (pH = 7,5) y solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) que contiene CHAPS al 0,02 %.
Solución cargada con Fluo-4: Tampón base que contiene Fluo-4 AM 1 µM (Dojindo Molecular Technologies, Inc.), DMSO al 0,067 % y Pluronic F-127 al 0,0033 % (Life Technologies).

Ejemplo de ensayo 1: Confirmación de la acción de PAM mediante prueba de unión a GTPγS

Se evaluó la función en el receptor $GABA_B$ del compuesto de la presente invención usando una prueba de unión a [^{35}S] GTPγS. Este método se usa para la detección de la acción de PAM del compuesto sobre el receptor $GABA_B$ (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, vol. 307(1), p. 322-330; y Molecular Pharmacology, 2001, vol. 60(5), p. 963-971).

(Preparaciones de membrana)

Se preparó membrana cortical cerebral de ratón haciendo referencia a un método para preparar membrana cerebral de ratón (European Journal of Pharmacology, 1990, vol. 187 (1), p. 27-38).

Se cortó el córtex (aproximadamente 30 g) de los cerebros de 90 ratones ddY (Japan SLC, Inc.). Se añadió tampón A al córtex (córtex/tampón A = aproximadamente 1:3 (p/vol)) y se homogeneizó con un homogeneizador de vidrio recubierto de Teflón (Teflón: marca registrada) sobre hielo. Se centrifugó el homogeneizado (750 g, 10 min, 4 °C) y después se recogió el sobrenadante. Se añadió tampón A (90 ml) a los sedimentos y se homogeneizó sobre hielo y de este modo se obtuvo un sobrenadante (750 g, 10 min, 4 °C). Repitiendo esta operación, se recogió el sobrenadante.

Se centrifugó el sobrenadante (18000 g, 15 min, 4 °C). Se añadió agua ultrapura (54 ml) a los sedimentos, se dejó reposar durante 30 min sobre hielo y después se centrifugó (39000 g, 20 min, 4 °C). Los sedimentos se suspendieron en tampón HK (54 ml), se congelaron y descongelaron repetidas veces y se centrifugaron (18000 g, 15 min) a 4 °C. Se añadió tampón a los sedimentos y después se congeló y descongeló y se repitió esta operación hasta que se centrifugó. Mediante el método de Bradford usando un ensayo de proteínas (solución CBB de ensayo de proteínas; Nacalai Tesque, Inc.), se preparó una suspensión del sedimento en tampón KH a una concentración de proteína de 10 mg/ml.

(Prueba de unión a GTPγS)

Se evaluó la acción de PAM en el receptor $GABA_B$ de un fármaco de ensayo en córtex de cerebro de ratón. A cada uno de los pocillos de una microplaca de 96 pocillos, se añadieron, en orden, un fármaco de ensayo disuelto en

tampón B a cada concentración (3 nM a 30 µM), membrana de córtex de ratón (4 µg), [^{35}S] GTPγS (concentración final de 0,34 nM, Muromachi Yakuhin Co., Ltd.; Institute of Isotopes Co., Ltd.), GABA (concentración final de 0,3 µM; Sigma), seguido de dejar reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Con un recogedor (Filtermate, Perkin-Elmer, Inc.), se filtró por succión la suspensión a través de un filtro de vidrio (placas de filtro de 96 pocillos UniFilter GF/B, Perkin-Elmer, Inc.). Se lavó el filtro de vidrio con tampón C que se había enfriado en hielo. Después de secar el filtro de vidrio, se añadió a cada pocillo cóctel de centelleo líquido (50 µl, MicroScinti-PS; PerkinElmer, Inc.). Se leyó la cantidad de [^{35}S] GTPγS unido a la membrana en un lector de placas (TopCount, PerkinElmer, Inc.).

(Análisis de datos)

La velocidad máxima de reacción de GABA 100 µM se tomó como 100 %. La velocidad de reacción en ausencia de GABA y fármaco de ensayo se tomó como 0 %. En el momento cuando no se añadió fármaco de ensayo, la concentración del fármaco de ensayo que aumentó la velocidad de reacción del 20 % con GABA 0,3 µM al 50 % se tomó como la potencia de PAM (µM) del $GABA_B$ del fármaco de ensayo. En presencia de GABA 0,3 µM, se tomó la velocidad máxima de reacción del efecto en el recetor $GABA_B$ cuando se administró el fármaco de ensayo a un máximo de 30 µM como eficacia de PAM (%) del $GABA_B$ del compuesto de ensayo.

En la tabla a continuación se muestran la potencia y la eficacia de varios compuestos de ejemplo representativos de la presente invención (en la tabla, Ej. representa n.º de compuesto de ejemplo. La "Potencia" representa la potencia de PAM de $GABA_B$ del fármaco de ensayo y la "eficacia" representa la eficacia de PAM (%) de $GABA_B$ del fármaco de ensayo. Esto se aplicará en lo sucesivo).

[Tabla 1]

N.º	Potencia (µM)	Eficacia (%)	N.º	Potencia (µM)	Eficacia (%)
Ej2	0,11	207	Ej55	0,25	175
Ej4	0,20	161	Ej61	0,24	160
Ej5	0,24	176	Ej72	0,089	289
Ej7	0,24	139	Ej73	0,085	272
Ej12	0,23	377	Ej74	0,19	244
Ej31	0,11	300	Ej79	0,046	230
Ej31-1	0,18	191	Ej101	0,38	134
Ej39	0,42	165	Ej102	0,40	127
Ej40	0,53	203	Ej104	0,079	218
Ej43	0,26	118	Ej108	0,20	176
Ej44	0,27	119	Ej127	0,11	338
Ej45	0,44	134	Ej132	0,15	218
Ej46	0,18	188	Ej142	0,0071	214
Ej47	0,12	240	Ej143	1,2	182
Ej48	0,26	238	Ej144	0,31	182
Ej50	0,54	222	Ej146	0,10	258
Ej51	0,15	249	Ej151	0,12	168
Ej52	0,17	259	Ej153	0,059	180
Ej54	0,32	88	Ej155	0,046	159

Ejemplo de ensayo 2: Confirmación de la acción de PAM usando células que expresan de manera estable el receptor $GABA_B$

Un receptor $GABA_B$ natural tiene una estructura heterodimérica que consiste en dos tipos de subunidades, $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$ (Nature, 1997, vol. 386, p. 239-246). En la subunidad $GABA_{B1}$, existen dos variantes de corte y empalme principales, denominadas $GABA_{B1a}$ y $_{1b}$. Sin embargo, las dos variantes no tienen diferencias en cuanto a los efectos farmacológicos en las señales aguas abajo del receptor (Nature, 1998, vol. 396, págs. 683-687).

En células HEK293 que expresan los heterodímeros de $GABA_{B1b}$ y $GABA_{B2}$, se midió y se evaluó la acción de PAM en presencia de GABA con el paso del tiempo con un cambio en la concentración intracelular de Ca^{2+} usando como

índice las URF (unidades relativas de fluorescencia).

(Establecimiento de líneas celulares que expresan receptores $GABA_B$)

Todos los vectores, en donde cada vector estaba formado por $GABA_{B1b}$ humano (NM_021903.2), GABAb2 (NM 005458.7) o quimera Gαqo, se incorporaron por lipofección para establecer líneas celulares derivadas de riñón embrionario humano con expresión estable, células HEK293 (ATCC).

La quimera Gαqo se fabricó mediante el método a continuación. Se clonaron los genes que codifican Gαq humano (NM 002072.3) y se sustituyeron los 15 pares de bases C-terminales (1107-1121 pb) de la ORF (41-1121 pb) de Gαq por los 15 pares de bases C-terminales (1948-1962 pb) de la ORF (898-1962 pb) de Gαo humano (NM_138736.2) formando una quimera Gαqo.

(Medición de la movilización intracelular de calcio debida a la activación del receptor $GABA_B$ mediante FLIPR)

Se midió el cambio en la concentración intracelular de calcio movilizado debida a la activación de un receptor $GABA_B$ con un lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR, Molecular Devices). Se dejaron proliferar las células establecidas con expresión estable descritas anteriormente en un medio D-MEM que contenía un agente de selección (0,5 mg/ml de disulfato de G418 y 0,2 mg/ml de solución B de higromicina), penicilina/estreptomicina al 1 % y FCS al 10 %. Se diluyeron aproximadamente 1 x 10^4 células/pocillo y se sembraron en una placa recubierta de poli-D-lisina de 384 pocillos de paredes negras (Becton Dickinson) en medio D-MEM que contenía FCS al 10 %, pero no un agente selectivo y penicilina/estreptomicina al 1 %. Después de 24 horas, se retiró el medio de la placa y se añadió una solución cargada con Fluo-4 (20 µl) a cada pocillo, seguido de incubación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró de cada pocillo la solución cargada con el reactivo fluorescente, se lavaron las células con un tampón base tres veces y después se añadió a las mismas un tampón base (20 µl), seguido de análisis con FLIPR TETRA (Molecular Devices). Se añadió a este la solución en tampón base (10 µl) del fármaco de ensayo a una concentración final (1 nM a 30 µM) y se inició la medición del cambio en la fluorescencia. Posteriormente, se añadió GABA (1 µM, 20 µl) al mismo y se continuó con la medición. Cada dos o cinco segundos se midió el cambio en la fluorescencia.

(Análisis de datos)

La velocidad máxima de reacción de GABA 100 µM se tomó como 100 %. La velocidad de reacción en ausencia de GABA y fármaco de ensayo se tomó como 0 %. En el momento cuando no se añadió fármaco de ensayo, la concentración del fármaco de ensayo que aumentó la velocidad de reacción del 5 % con GABA 1 µM al 50 % se tomó como la potencia de PAM (µM) del $GABA_B$ del fármaco de ensayo. En presencia de GABA 1 µM, se tomó la velocidad máxima de reacción del efecto en el recetor $GABA_B$ cuando se administró el fármaco de ensayo a un máximo de 30 µM como eficacia de PAM (%) del $GABA_B$ del compuesto de ensayo.

En la tabla a continuación se muestra la evaluación de los resultados del ensayo de FLIPR de varios compuestos de ejemplo representativos de la presente invención.

[Tabla 2]

N.º	Potencia (µM)	Eficacia (%)
Ej2.	0,059	470
Ej31	0,22	273

Ejemplo de ensayo 3: Prueba de laberinto en Y: Efecto de mejora sobre el deterioro cognitivo

Se evaluó el efecto de la mejora en el deterioro de la memoria a corto plazo del compuesto de la presente invención usando una prueba de laberinto en Y que es un sistema experimental de comportamiento de alternación espontánea.

(Dispositivo de experimento)

Como laberinto en Y, se usó un laberinto que tiene tres calles con una longitud de 40 cm, paredes con una altura de 13 cm y un ancho de cada calle de 3 cm y una parte superior de 10 cm de ancho unidas con un ángulo de 120 grados, con una forma en Y.

(Procedimiento de prueba)

Se administraron los fármacos de prueba una vez a ratones macho ddY de 5 a 6 semanas de edad (n=8) 30 antes de iniciar la prueba del laberinto en Y; además, se administró por vía intraperitoneal MK-801 (Sigma) que es un

antagonista del receptor de NMDA que induce deterioro cognitivo a una dosis de 0,15 mg/kg 20 minutos antes de iniciar la prueba del laberinto en Y.

Además, para los ratones en un grupo de control, se usó vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba y en lugar de MK-801, se usó suero salino fisiológico.

Para los ratones en el grupo de control de MK-801, se usó vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba.

Se colocó al ratón en un extremo de una de las calles en el laberinto en Y y después exploró libremente durante 8 minutos y se registró las calles en las que entró el ratón y el orden de las entradas. Se contó el número de entradas del ratón durante el tiempo de medición y se definió como el número total de entradas. Entre estas, se definió como el número de comportamientos de alternancia espontánea la combinación cuando el ratón invadió tres calles diferentes (por ejemplo, cuando los tres brazos se definen como a, b y c, respectivamente y el orden de las entradas en los brazos es abccbacab, el número se contó como 4, incluyendo la repetición). Para la tasa de alternancia espontánea, se tomó como índice del comportamiento de alternancia espontánea la tasa de alternancia espontánea calculada mediante la siguiente ecuación:

Tasa de alternancia espontánea = número de comportamientos de alternancia espontánea/(número total de entradas - 2) x 100.

Un mayor valor en este índice indica que se conserva más memoria a corto plazo.

(Análisis de datos)

El valor medido se expresó como valor medio ± error estándar. Se llevó a cabo un ensayo de diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de control de MK-801 mediante una prueba de t de Student. Además, se llevó a cabo una comparación múltiple de Dunnett en un ensayo de diferencia significativa entre el grupo al que se administró el fármaco de ensayo y el grupo de control de MK-801 y de este modo se determinó que el fármaco de ensayo tenía la acción de mejorar el trastorno del aprendizaje. En cada prueba, en caso de que se cumpliese que $p < 0,05$, se determinó que había una diferencia significativa.

En la tabla a continuación se muestra la MED (mg/kg) de varios compuestos de ejemplo representativos de la presente invención.

[Tabla 3]

N.º	MED (mg/kg)
Ej2	0,1
Ej31	1,0

Ejemplo de ensayo 4: Efecto en el modelo de umbral de dolor por presión con dolor muscular inducido por reserpina

Este es un modelo que imita las condiciones patológicas de la fibromialgia. La prueba se llevó a cabo basándose en la descripción en Pain, 2009, vol. 146, p. 26-33. Se administró por vía subcutánea reserpina (1 mg/kg) a ratas SD macho (Japan SLC, Inc.) una vez al día durante 3 días. Después de 5 días, se administró por vía oral el disolvente o el fármaco de ensayo. Después de 30 minutos, se midió el valor de umbral de dolor por presión usando un instrumento Randal-Selitto (Muromachi Kikai Co., Ltd.) en el músculo gastrocnemio. Se llevó a cabo el ensayo de diferencia significativa entre el grupo de disolvente y el grupo al que se administró el fármaco de ensayo mediante comparación entre los grupos usando una prueba de t de Student o una prueba de comparación múltiple de Dunnett. En el presente caso, el valor obtenido mediante la administración del disolvente a una rata normal a la que no se administró reserpina se tomó como 100 % y el valor del grupo de reserpina administrada con un disolvente se tomó como 0 %. En cada ensayo, en caso de que se cumpliese que $p < 0,05$, se determinó que había una diferencia significativa.

[Tabla 4]

N.º	MED (mg/kg)
Ej2	0,03

Como resultado de las pruebas anteriores, se observó que el compuesto de la presente invención tiene una acción de PAM del receptor $GABA_B$. Por consiguiente, el compuesto es útil para tratar enfermedades o trastornos relacionados con el receptor $GABA_B$, por ejemplo, esquizofrenia, SIAC, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la

fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos como principio activo usando excipientes que se usan normalmente en la técnica, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, vehículos para preparaciones farmacéuticas y similares, de acuerdo con métodos utilizados de manera general.

La administración puede lograrse mediante administración oral en comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares o administración parenteral mediante inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares y similares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, ungüentos, se pueden utilizar parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

Como composición sólida para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizante o un agente que ayuda a la solubilización. Si es necesario, pueden recubrirse comprimidos o píldoras con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables y también contiene diluyentes inertes de uso habitual, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida también puede contener agentes adyuvantes, tales como un agente que ayude a la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, sabores, aromas o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones solución acuosa o no acuosa estériles, suspensiones y emulsiones. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y suero salino fisiológico. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen alcoholes, tales como EtOH. Dicha composición también puede contener un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente de dispersión, un agente estabilizante o un adyuvante de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclado con un bactericida o irradiación. Además, también pueden usarse para preparar una composición sólida estéril y disolverla en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Los ejemplos de agente para uso externo incluyen pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, parches, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases para pomadas de uso general, bases para lociones, preparaciones, suspensiones o emulsiones líquidas acuosas o no acuosas o similares.

Como agentes transmucosa, tales como un inhalador, un agente transnasal y similares, se usan aquellos en forma de un sólido, líquido o en estado semisólido y pueden prepararse de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, puede añadirse a los mismos de manera adecuada un excipiente conocido y también un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante o similares. Para la administración, puede usarse un dispositivo para inhalación o insuflación adecuado. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o en forma de un polvo de mezcla formulada o en forma de una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o nebulizador conocido convencional, tal como un dispositivo de administración medida y similares. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para usarlo en una sola o en múltiples administraciones y puede usarse un polvo seco una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que usa un agente de eyección adecuado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares u otras formas.

En la administración oral general, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg y más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosa a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide de manera adecuada en respuesta al caso individual teniendo en consideración los síntomas, la edad, el género y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas farmacéuticas, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de un 0,01 % en peso a un 100 % en peso y en una realización específica, de un 0,01 % a un 50 % en peso de uno o más tipos de compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las

enfermedades para las que se considera que es eficaz el compuesto de fórmula (I). La preparación combinada puede administrarse simultáneamente o por separado y de manera continua o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar de manera conjunta pueden ser una mezcla o pueden prepararse de manera individual.

Ejemplos

Todos los ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan como realizaciones de referencia.

A continuación en el presente documento, los procedimientos de preparación para el compuesto de fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los ejemplos que se describen a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de preparación. Además, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de preparación de los ejemplos específicos siguientes, sino que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que son evidentes para un experto en la técnica.

Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon usando los métodos de preparación anteriormente mencionados y los métodos que son evidentes para un experto en la técnica o modificaciones de dichos métodos. Las tablas muestran las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos ejemplo y los métodos de preparación de los compuestos. Además, los símbolos de las tablas tienen los siguientes significados.

N.º = n.º de ejemplo o n.º de ejemplo de preparación.

N.º/Inf. = (n.º de ejemplo o n.º de ejemplo de preparación del compuesto)/(información de la sal del compuesto). /Inf, por ejemplo, /HCl representa que el compuesto del ejemplo es un monoclorhidrato. Además, un caso donde se indica /2HCl significa que el compuesto es un diclorhidrato. Además, /FUM representa que el compuesto es fumarato. Un caso en el que no se indica nada, significa que el compuesto está en forma libre. En las tablas, quiral significa que el compuesto está en una forma ópticamente activa.

Pr = ejemplo de preparación n.º, Ej = Ejemplo n.º, Ref. = método de preparación (el número muestra que el compuesto ejemplo se preparó por el mismo método de preparación que el de un compuesto que tiene ese número como n.º de ejemplo. Además, en las tablas, por ejemplo, en el Ej86, un caso en el que se indica Pr8 + Ej85 representa que un material se prepara por el mismo método que para la preparación del compuesto de ejemplo de preparación 8 (Pr8) y después se usa el material obtenido como material de partida. Un producto deseado se prepara por el mismo método que para la preparación del compuesto de ejemplo 85 (Ej85). Además, en las tablas, por ejemplo, en Pr26, un caso en el que se indica Pr8 + Ej1 representa que un material se prepara por el mismo método que para la preparación del compuesto del ejemplo de preparación 8 (Pr8) y después, usando el material obtenido como material de partida. Un producto deseado se prepara por el mismo método que para la preparación del compuesto de ejemplo 1 (Ej1)).

Estr. = fórmula estructural, Datos = datos fisicoquímicos.

RMN ($CDCl_3$) = valor δ de desplazamiento químico en RMN ^1H, medido usando $CDCl_3$ como disolvente, RMN (DMSO-d_6) = valor δ de desplazamiento químico en RMN ^1H, medido usando DMSO-d_6 como disolvente, EI = valor m/z medido mediante EI-MS, ESI = valor m/z medido mediante ESI-MS, APCI = valor m/z medido mediante APCI-MS, APCI/ESI = valor m/z medido mediante APCI y ESI a la vez, CI = valor m/z medido mediante CI-MS. Además, en el caso en el que se indica + o - como un sufijo en ESI o similar, + significa un valor MS medido en modo de ion positivo y - significa un valor MS medido en modo de ion negativo.

Ejemplo de preparación 3

A una mezcla de 2-acetamida-5-(4,4-dimetilciclohexil)tiofen-3-carboxamida (37,3 g) y EtOH (200 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (200 ml) seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se le añadió ácido clorhídrico 1 M (500 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para obtener 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (26,3 g).

Ejemplo de preparación 4

A una mezcla de 6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (25,0 g) y tolueno (300 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (14 ml) y DMF (200 µl), seguido de calentamiento a reflujo a 150 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloroformo, agua y bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de agitación. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. A la capa orgánica se le añadió

$MgSO_4$, carbón activado (2 g) y gel de sílice (100 ml), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (27,4 g).

Ejemplo de preparación 4-1

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (30,0 g) y tolueno (240 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (40 ml) y DMF (1,0 ml), seguido de calentamiento a reflujo a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloroformo y bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de agitación. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, carbón activado (10 g) y gel de sílice (100 ml), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (31,3 g).

Ejemplo de preparación 4-6

A una mezcla de 2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol (16,2 g) y tolueno (160 ml) se le añadió DMF (10 ml) y oxicloruro de fósforo (11 ml), seguido de agitación a 95 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloroformo y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 1 M de NaOH en un baño de hielo y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 7-cloro-2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (13,2 g).

Ejemplo de preparación 5

A una mezcla de 4-cloro-6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (31,1 g) y DMF (220 ml) se le añadió CH_3SO_2Na (11 g) y KCN (10 g), seguido de calentamiento y agitación a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad de su cantidad a presión reducida, se diluyó con agua (300 ml) y después se agitó. El precipitado se recogió por filtración. Se añadió cloroformo al precipitado, seguido de solución en el mismo y se añadió $MgSO_4$, carbón activado (10 g) y gel de sílice (100 ml) a dicha solución, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo (27,4 g).

Ejemplo de preparación 6

A una mezcla de 6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo (23,5 g) y EtOH (100 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (100 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloroformo, seguido de disolución en el mismo y se añadió más carbón activado (2 g) y gel de sílice básico(100 ml) al mismo, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (30,8 g).

Ejemplo de preparación 6-1

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo (27,4 g) y EtOH (200 ml) se le añadió HCl 4 M/dioxano (200 ml), seguido de agitación a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOH (200 ml) y agua (200 ml), seguido de agitación. El precipitado se recogió por filtración. Al precipitado obtenido se le añadió cloroformo, seguido de disolución en el mismo y se añadió $MgSO_4$, carbón activado (10 g) y gel de sílice básico (100 ml) al mismo, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (23,3 g).

Ejemplo de preparación 7

A una mezcla de 6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (29,3 g), cloruro de calcio (18 g) y THF (200 ml) se le añadió $NaBH_4$ (5,5 g) dividido en pequeñas porciones a temperatura ambiente y después se añadió EtOH (200 ml) lentamente a la misma durante 5 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada, seguido de agitación, añadiendo ácido clorhídrico 1 M hasta que la suspensión alcanzó el estado de solución y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, carbón activado y gel de sílice básico, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/EtOAc) para obtener (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol (12,7 g).

Ejemplo de preparación 7-1

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (13,0 g), THF (150 ml) y

EtOH (150 ml) se le añadió cloruro de calcio (6,6 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y la adición posterior de $NaBH_4$ (1,8 g) dividido en pequeñas porciones durante 15 minutos con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4,5 horas, a la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) con enfriamiento en hielo. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M (100 ml) hasta que la suspensión se transformó en una solución, seguido de concentración a presión reducida y extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/EtOAc) para obtener [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metanol (9,35 g).

Ejemplo de preparación 8

A una mezcla de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metanol (16,0 g), TEA (10 ml) y DCM (200 ml) se le añadió gota a gota MsCl (5,0 ml) a 0 °C durante 15 minutos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, carbón activado (5 g) y gel de sílice básico (20 ml), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (18,9 g).

Ejemplo de preparación 8-7

A una mezcla de [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metanol (6,42 g) y EtOAc (65 ml) se le añadió gota a gota TEA (4,5 ml) y MsCl (2,1 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado al líquido, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida para obtener metanosulfonato de [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metilo (9,3 g).

Ejemplo de preparación 9

A una mezcla de N-(4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-il)-4,4-dimetilciclocarboxamida (23,8 g) y EtOH (200 ml) se le añadió tiourea (6 g) y ácido fórmico (900 µl), seguido de calentamiento y agitación a 85 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener 2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-ol (16,2 g).

Ejemplo de preparación 10

En una atmósfera de argón, a una suspensión de polvo de cinc (7,5 g) en THF (50 ml) se le añadió dibromoetano (200 µl) y trimetilsililcloruro (200 µl) y después se añadió a la misma una solución de benzoato de yodometilo (15 g) en THF (50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió una solución de 7-cloro-2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (10,9 g) en THF (50 ml) y se añadió a la misma $Pd(PPh_3)_4$ (4,25 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa 1 M de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$ y gel de sílice básico, seguido de agitación, filtración y después concentración a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener benzoato de [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metilo (13,8 g).

Ejemplo de preparación 11

A una mezcla de benzoato de [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metilo (13.8 g) y MeOH (250 ml) se le añadió una solución al 28 % de $NaOCH_3$ (670 µl) en MeOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 4 M/EtOAc (870 µl) y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$ y gel de sílice básico, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metanol (7,9 g).

Ejemplo de preparación 12

A una mezcla de 2-amino-5-ciclohexiltiofen-3-carboxamida (53,5 g) y THF (500 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (18 ml) y TEA (36 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOH (500 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH (500 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M (500 ml), seguido de agitación. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó mediante corriente de aire para obtener 6-ciclohexil-

2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (57,0 g).

Ejemplo de preparación 13

A una mezcla de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol (1,28 g) y DCM (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1 ml) y DMF (50 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y se secó. Al residuo se le añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/EtOAc) para obtener 4-(clorometil)-6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (663 mg).

Ejemplo de preparación 14

A una mezcla de 4-cloro-6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (1,0 g) y DMF (40 ml) se le añadió pinacol éster del ácido (E)-1-etoxieten-2-borónico (900 mg) y K_3PO_4 (4,3 g) y se añadió a la misma $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg) en atmósfera de argón, seguido de calentamiento y agitación a 85 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, después se concentró a presión reducida y se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-ciclohexil-4-[(E)-2-etoxivinil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (885 mg).

Ejemplo de preparación 15

A 4-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (645 mg) y dioxano (6,45 ml) se le añadió HCl 4 M/EtOAc (1,66 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc, seguido de agitación. El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para obtener 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (422 mg).

Ejemplo de preparación 15-1

A (1S,4S)-5-{[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metil}-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato de *terc*-butilo (476 mg) y DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 7-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil]-2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidina (332 mg).

Ejemplo de preparación 16

A una mezcla de 6-ciclohexil-4-[(E)-2-etoxivinil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (300 mg) y THF (3 ml) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado para ajustar el pH entre 8 y 9, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener (Z)-2-(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)etenol (248 mg).

Ejemplo de preparación 17

A una mezcla de (Z)-2-(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)etenol (430 mg) y MeOH (10 ml) se le añadió $NaBH_4$ (65 mg) dividido en pequeñas porciones, seguido de agitación durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 2-(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)etanol (315 mg).

Ejemplo de preparación 18

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de etilo (1,0 g) y EtOH (10 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (3,9 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación durante 30 minutos. El precipitado, según se recogió por filtración, se lavó con agua y después con hexano, se secó por corriente de aire y después se secó a presión reducida para obtener ácido 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico (900 mg).

Ejemplo de preparación 19

A una mezcla de [2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metanol (500 mg) y DCM (10 ml) se le

añadió peryodinano de Dess-Martin (1,46 g) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a 0 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida para obtener 2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-carbaldehído (492 mg). A una mezcla del aldehído obtenido, NaH_2PO_4 (245 mg), 2-metil-2-buteno (542 µl), agua (5 ml) y acetona (10 ml) se le añadió $NaClO_2$ (231 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y Na_2SO_4, seguido de extracción con una solución mezclada (1:9) de 2-propanol y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-carboxílico (870 mg).

Ejemplo de preparación 20

A una mezcla de 4-cloro-6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (1,0 g), tributil(1-etoxivinil)estanano (1,16 ml) y tolueno (10,8 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)4$ (392 mg), seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (1,12 g) que contenía 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-(1-etoxivinil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina. A este producto en bruto se le añadió EtOH (9.0 ml) y ácido clorhídrico 1 M (10,2 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 1-[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]etanona (820 mg).

Ejemplo de preparación 22

Una solución mezclada de MeOH (2 ml) y THF (15 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió a la misma NaH (60 % aceite, 600 mg), seguido de agitación durante 15 minutos. Después, se le añadió una solución de 6-bromo-4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (2,0 g) en THF (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-bromo-4-metoxi-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (1,8 g).

Ejemplo de preparación 23

A una mezcla de 2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,0 g) y AcOH (50 ml) se le añadió NCS (4,8 g), seguido de calentamiento y agitación a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua, seguido de agitación y el precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener 6-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (5,5 g).

Ejemplo de preparación 24

A una mezcla de 4-cloro-6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (27,3 g), DABCO (1,2 g) y DMSO (150 ml) se le añadió lentamente una solución acuosa (14 ml) de KCN (8 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación. El precipitado se recogió por filtración y se disolvió en cloroformo. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, carbón activado (2 g) y gel de sílice básico (100 ml), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carbonitrilo (23,7 g).

Ejemplo de preparación 25

En una atmósfera de argón, a DME (12,5 ml) que había sido enfriado en hielo se le añadió NaH (60 % aceite, 203 mg), seguido de agitación durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxopropanoato de etilo (1,40 g) en DME (10 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió a la misma 4-cloro-6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (750 mg), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se añadió a la misma una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 2-[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxopropanoato de etilo (559 mg).

Ejemplo de preparación 28

A una mezcla de 6-bromo-4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (200 mg), 4,4,5,5-tetrametil-2-(espiro[2.5]octa-5-en-6-il)-1,3, 2-dioxaborolano (185 mg), y dioxano (4 ml) se le añadieron Pd_2dba_3 (25

mg), diciclohexilo (2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (50 mg), K_3PO_4(340 mg) y agua (200 µl), seguido de calentamiento y agitación a 100 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metil-6-(espiro[2.5]octa-5-en-6-il)tieno[2,3-d]pirimidina (167 mg).

Ejemplo de preparación 31

A una mezcla de N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]cicloheptanoamina (132 mg) y CH_3CN (3 ml) se le añadió CH_3I (100 µl) y DIPEA (200 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-N-metilcicloheptanoamina (77 mg).

Ejemplo de preparación 32

A una mezcla de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}ciclopentanoamina (128 mg) y DMF (3 ml) se le añadió 3-bromopropan-1-ol (100 µl) y Na_2CO_3 (110 mg), seguido de agitación a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-(ciclopentil{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}amino)propan-1-ol (88 mg).

Ejemplo de preparación 33

A una mezcla de metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metilo (500 mg) y CH_3CN (10 ml) se le añadió ciclopentilamina (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) y columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]ciclopentanoamina (326 mg).

Ejemplo de preparación 34

A una mezcla de metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (150 mg), ciclopentilmetilamina (100 mg) y CH_3CN (3 ml) se le añadió DIPEA (200 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-N-metilciclopentanoamina (131 mg).

Ejemplo de preparación 37

A una mezcla de (4,4-dimetilciclohexil)acetaldehído (27,3 g) y DMF (100 ml) se le añadió 2-cianoacetamida (12 g), azufre (5 g) y TEA (24 ml), seguido de calentamiento y agitación a 60 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y después se le añadió Na_2SO_4 y carbón activado (2 g), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-5-(4,4-dimetilciclohexil)tiofen-3-carboxamida (33,0 g).

Ejemplo de preparación 38

A una mezcla de 2-amino-5-(4,4-dimetilciclohexil)tiofen-3-carboxamida (33 g), piridina (40 ml) y DCM (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (14 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 M a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, carbón activado (2 g) y gel de sílice básico (100 ml), seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 2-acetamida-5-(4,4-dimetilciclohexil)tiofen-3-carboxamida (37,3 g).

Ejemplo de preparación 39

A una mezcla de clorhidrato de WSC (4,5 g), HOBt (3,2 g) y DMF (50 ml) se le añadió ácido difluoroacético (2 ml) y 2-amino-5-ciclohexiltiofen-3-carboxamida (5,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera al 50 %, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$

y se añadió gel de sílice básico a la misma, seguido de agitación. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 5-ciclohexil-2-[(difluoroacetil)amino]tiofeno-3-carboxamida (7,0 g).

Ejemplo de preparación 40

A una mezcla de ácido 4,4-dimetilciclohexano carboxílico (20,4 g) y tolueno (150 ml) se le añadió cloruro de tionilo (19 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 15 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina (23,3 g), seguido de agitación a 90 °C durante 10 minutos. Se añadió DCE (207 ml) al mismo, seguido de agitación a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener N-(4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-il)-4,4-dimetilciclohexanocarboxamida (23,8 g).

Ejemplo de preparación 41

A una mezcla de ácido adamantan-1-carboxílico (2,43 g) y DCM (40 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (2,23 ml) a temperatura ambiente, seguido a agitación durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina (2,0 g) y piridina (2,71 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora más. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener N-(4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-il)adamantan-1-carboxamida (3,51 g).

Ejemplo de preparación 42

A una mezcla de tiomorfolin-1,1-dióxido (3,22 g) y DCM (48 ml) se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (2,0 ml) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (3,11 g) de 3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxopropanoato de etilo. El producto en bruto se usó tal cual para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de preparación 43

En una atmósfera de argón, a una mezcla de 2-(4,4-dimetilciclohexil)etanol (25,3 g) y DCM (200 ml) se le añadió DMSO (50 ml) y TEA (100 ml) y se añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (77,7 g) dividido en pequeñas porciones mientras se mantenía la temperatura interior a 10 °C o menos con enfriamiento en hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a la mezcla de reacción se le añadió agua helada, seguido de concentración a presión reducida y después extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y salmuera. A la capa orgánica se le añadió $MgSO_4$, seguido de agitación. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (4,4-dimetilciclohexil)acetaldehído (27,3 g).

Ejemplo de preparación 44

A una mezcla de 1-(3-etoxi-3-oxopropanoil)piperidin-4-il malonato de etilo (1,02 g) y EtOH (5,1 ml) se le añadió NaOEt (solución al 20 % de EtOH, 105 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxopropanoato de etilo (368 mg).

Ejemplo de preparación 45

A una mezcla de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (2,7 ml) y DCM (100 ml) se le añadió gota a gota trifluoroacetato anhídrido (4,4 ml) con enfriamiento en hielo y se añadió a la misma una solución de 1-bencil-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,1 g) en DCM (5 ml), seguido de agitación durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de Na_2SO_3, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener trans-1-bencil-3-metilpiperidin-3,4-diol (2,0 g).

Ejemplo de preparación 46

A una solución de 5-bencil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (400 mg) en EtOH (5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (65 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche a presión normal en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (219 mg).

Ejemplo de preparación 47

Una mezcla de un trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3,4-diolacetato (256 mg), Pd al 10 %/C (193 mg), ácido acético (5 ml) y EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno de 303.975 kPa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener acetato de trans-4-metilpiperidin-3,4-diol (212 mg), que se usó para la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de preparación 48

En atmósfera de hidrógeno de 303.975 kPa, una mezcla de trans-1-bencil-3-metilpiperidin-3,4-diol (460 mg), DIBOC (907 mg), $Pd(OH)_2$ al 20 %/C (291 mg) y EtOAc (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró a presión reducida para obtener trans-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg).

Ejemplo de preparación 49

A una mezcla de Pd al 10 %/C (409 mg) y MeOH (7 ml) se le añadió una mezcla de formiato amónico (2,92 g) y 1-(difenilmetil)-2,2-dimetilazetidin-3-ol (1,03 g) en MeOH (7 ml) y THF (14 ml), seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna básica de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener 2,2-dimetilazetidin-3-ol (378 mg).

Ejemplo de preparación 50

A una mezcla de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno (3,6 ml) y DCM (120 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (6,0 ml) a 0 °C y después se añadió a la misma una solución de 1-bencil-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,9 g) en DCM (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas y después agitación a 50 °C durante otras 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de Na_2SO_3, seguido de agitación hasta que desapareció el peróxido y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener 3-bencil-6-metil-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (1,8 g).

Ejemplo de preparación 51

A una mezcla de 3-bencil-6-metil-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano (700 mg) en THF (10 ml) se le añadió AcOH (10 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener trans-1-bencil-4-metilpiperidin-3,4-diolacetato (256 mg).

Ejemplo de preparación 52

A una mezcla de trans-3,4-dihidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (80 mg) y EtOAc (5 ml) se le añadió HCl 4 M/EtOAc (0,4 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de trans-3-metilpiperidin-3,4-diol (50 mg).

Ejemplo 1

A una mezcla de tiomorfolin-1,1-dióxido (65 mg) y DMF (4 ml) se le añadieron metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metilo (110 mg) y TEA (150 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-ciclohexil-4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (94 mg).

Ejemplo 2

A una mezcla de tiomorfolin-1,1-dióxido (70 mg) y DMF (4 ml) se le añadieron metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (120 mg) y TEA (150 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (102 mg).

Ejemplo 31, Ejemplo 31-1

Un compuesto racémico de trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol (321 mg) se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (columna: fabricada por Daicel Corporation, Chiralpak IC 10 x 250 mm, fase móvil: gas líquido de dióxido de carbono/MeOH que contenía dietilamina al 0,1 % = 75/25, caudal de 10 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C). Al residuo se le añadió IPE, seguido de agitación y después se recogió el precipitado por filtración para obtener trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol ópticamente activo (110 mg) que tiene un tiempo de retención de 8,48 minutos y trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol ópticamente activo (112 mg) que tiene un tiempo de retención de 9,44 minutos, respectivamente.

Ejemplo 33

A una mezcla de 6-ciclohexil-4-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (130 mg) y EtOAc (2 ml) se le añadió HCl 4 M/EtOAc (100 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de 6-ciclohexil-4-[(2,2-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (90 mg).

Ejemplo 52

A una mezcla de metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (120 mg) y DMF (4 ml) se le añadieron piperidin-4-ol (70 mg) y TEA (100 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc). Al producto purificado obtenido se le añadió EtOAc y después se añadió al mismo HCl 4 M/EtOAc (100 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de 1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-4-ol (115 mg).

Ejemplo 85

Una suspensión de metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (100 mg), clorhidrato de cis-pirrolidin-3,4-diol (57 mg) y K_2CO_3 (75 mg) en DMF (3 ml) se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOET). El producto purificado obtenido se suspendió en IPE y el precipitado se recogió por filtración para obtener cis-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}pirrolidin-3,4-diol (9 mg).

Ejemplo 96

Una suspensión de metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (100 mg), clorhidrato de 2-(azetidin-3-il)propan-2-ol (62 mg) y K_2CO_3 (94 mg) en DMF (1,0 ml) se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) para formar una sal con HCl 4 M/EtOAc y después se lavó con EtOAc para obtener clorhidrato de 2-(1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}azetidin-3-il)propan-2-ol (32 mg).

Ejemplo 105

A una mezcla de 5-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (113 mg) y DMF se le añadió NaH (60 % aceite, 12 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió CH_3I (38 µl) a la misma, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos.

A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc). El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió al mismo una cantidad en exceso de HCl 4 M/EtOAc, seguido de concentración a presión reducida. Al producto purificado obtenido se le añadió Et_2O, seguido de agitación y el precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de 5-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-2-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (83 mg).

Ejemplo 106

A una mezcla de (Z)-2-(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)etenol (120 mg) y AcOH (12 ml) se le añadieron morfolina (400 µl) y $NaBH(OAc)_3$ (200 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la

mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-ciclohexil-2-metil-4-[2-(morfolin-4-il)etil]tieno[2,3-d]pirimidina (53 mg).

Ejemplo 107

A una mezcla de 2-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (67 mg), 1H-benzotriazol-1-metanol (54 mg) y DCE se le añadió NaBH(OAc)3 (115 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) y el producto purificado obtenido se disolvió en EtOAc. Se añadió al mismo una cantidad en exceso de HCl 4 M/EtOAc, seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió Et_2O, seguido de agitación y el precipitado se recogió por filtración para obtener clorhidrato de 2-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (57 mg).

Ejemplo 108

Se permitió que una mezcla de 4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metil-6-(espiro[2.5]octa-5-en-6-il)tieno[2,3-d]pirimidina (165 mg), THF (5 ml) y EtOH (5 ml) experimentara una reacción usando un H-Cube (marca registrada, cartucho de Pd al 10 %/C, Thalesnano) a 5.000 kPa y a 50 °C en atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/MeOH) para obtener 4-[(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metil]-2-metil-6-(espiro[2.5]octa-6-il)tieno[2,3-d]pirimidina (59 mg).

Ejemplo 109

A una mezcla de {(3S)-4-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]morfolin-3-il}metanol (132 mg) y DMF se le añadió NaH (60 % aceite, 15 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 minutos y después se añadió a la misma CH_3I (17 µl), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 6-ciclohexil-4-{[(3S)-3-(metoximetil)morfolin-4-il]metil}-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (102 mg).

Ejemplo 112

A una mezcla de piperidin-2-ona (100 mg), THF (4 ml) y DMF (1 ml) se le añadió NaH (60 % aceite, 40 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió a la misma metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metilo (150 mg), seguido de más agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 1-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]piperidin-2-ona (13 mg).

Ejemplo 116

A una mezcla de metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metilo (130 mg) y CH_3CN (5 ml) se le añadieron clorhidrato de 3-fluoropiperidina (107 mg) y TEA (200 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc). Al producto purificado obtenido se le añadió EtOH y ácido fumárico (35 mg), seguido de disolución en el mismo y concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOH:acetona (1:5), seguido de calentamiento y disolución en el mismo y se dejó enfriar con agitación. El precipitado se recogió por filtración para obtener fumarato de 6-ciclohexil-4-[(3 -fluoropiperidin-1-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (105 mg).

Ejemplo 126

Una mezcla de metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (100 mg), 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanoxalato (67 mg), K_2CO_3 (94 mg) y DMF (1,0 ml) se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH) y se añadió ácido fumárico (10 mg) al mismo para formar una sal, seguido de lavado con EtOAc, obteniendo de este modo 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metil-4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-ilmetil)tieno[2,3-

d]pirimidinfumarato (23 mg).

Ejemplo 130

A una mezcla de metanosulfonato de 2-(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)etilo (64 mg) y CH_3CN (2 ml) se le añadió lentamente piperidina (800 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc). A una solución del producto purificado obtenido en cloroformo (3 ml) se le añadió HCl 4 M/EtOAc (150 µl), seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc, seguido de calentamiento y lavado y el precipitado se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de 6-ciclohexil-2-metil-4-[2-(piperidin-1-il)etil]tieno[2,3-d]pirimidina (61 mg).

Ejemplo 134

A una mezcla de metanosulfonato de (6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metilo (150 mg) y CH_3CN (2 ml) se le añadió lentamente una solución de (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol (100 mg) en CH_3CN (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc). Al producto purificado obtenido se le añadió EtOH y ácido fumárico (39 mg), seguido de disolución en el mismo y concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOH/acetona (1:10), seguido de calentamiento y disolución en el mismo. Después de dejarlo enfriar con agitación, el precipitado se recogió por filtración para obtener {(2S)-1-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]pirrolidin-2-il}metanolfumarato (76 mg).

Ejemplo 150

A una mezcla de metanosulfonato de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (150 mg), DIPEA (209 µl) y DMF (2,25 ml) se le añadió 2,2-dimetilazetidin-3-ol (54 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EtOAc, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc). El producto purificado obtenido se disolvió en EtOAc (1,5 ml) y después se añadió al mismo una mezcla de ácido fumárico (38 mg) y MeOH (300 µl). El precipitado se recogió por filtración para obtener fumarato de 1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-2,2-dimetilazetidin-3-ol (106 mg).

Ejemplo 152

A una mezcla de 2-{[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]amino}-2-metilpropan-1-ol (55 mg) y DCM se le añadió CDI(40 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener 3-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-4,4-dimetil-1,3-oxazolidin-2-ona (54 mg).

Ejemplo 153

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (40 mg), piridina (83 µl) y DCM (1,2 ml) se le añadió anhídrido acético (49 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice. A una solución del producto purificado obtenido en EtOAc se le añadió gota a gota HCl 4 M/dioxano y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener clorhidrato de 1-(4-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)etanona (35 mg).

Ejemplo 155

A una mezcla de 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina (222 mg), ácido glicólico (52 mg) y NMP (3,2 ml) se le añadió HATU (306 mg) y DIPEA (492 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 1-(4-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-hidroxietanona (102 mg).

Ejemplo 161

Se disolvió (3S)-1-{[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metil}pirrolidin-3-ol (73 mg) en EtOH

(3 ml) y se añadió a la misma ácido fumárico (24 mg), seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió IPE, seguido de agitación a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para obtener fumarato de (3S)-1-{[2-(4,4-dimetilciclohexil)-5-metil[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il]metil}pirrolidin-3-ol (81 mg).

Ejemplo 163

A una mezcla de 5-bencil-2-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (140 mg) y DCE (5 ml) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (50 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH/NH_3 acuoso saturado) sin concentración. El residuo se disolvió en MeOH y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (cloroformo/MeOH/NH_3 acuoso saturado) para obtener 2-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-3-ona (87 mg).

Ejemplo 187

A una mezcla de N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il}metil]ciclohexanoamina (47 mg) y DCM (4 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (20 µl) y TEA (40 µl) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y después se concentró a presión reducida para obtener N-ciclohexil-N-[(6-ciclohexil-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)metil]acetamida (50 mg).

Ejemplo 188

A una mezcla de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-amina (60 mg), piridina (129 µl) y DCM (1,8 ml) se le añadió anhídrido acético (76 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida (23 mg).

Ejemplo 190

A una mezcla de N-{[6-(4,4-difluorociclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-1-metoxi-2-metilpropan-2-amina (110 mg), 1H-benzotriazol-1-metanol (86 mg) y DCE se le añadió NaBH(OAc)3 (182 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna básica de gel de sílice (hexano/EtOAc) para obtener N-{[6-(4,4-difluorociclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-1-metoxi-N,2-dimetilpropan-2-amina (93 mg). Este producto se disolvió en MeOH y se añadió ácido fumárico (27 mg) al mismo, seguido de concentración a presión reducida para obtener N-{[6-(4,4-difluorociclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-1-metoxi-N,2-dimetilpropan-2-aminafumarato (117 mg).

Ejemplo 191

A una mezcla de clorhidrato de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido (100 mg), CH_3I(16 µl) y DMF (2,0 ml) se le añadió K_2CO_3 (60 mg), seguido de agitación a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió a la misma una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El residuo se purificó por columna de gel de sílice. El producto purificado obtenido se disolvió en EtOAc y se añadió gota a gota al mismo HCl 4 M/EtOAc (55 µl). El precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-N-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-amina1,1-dioxidoclorhidrato (69 mg).

Ejemplo 196

A una mezcla de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}tetrahidro-2H-piran-4-amina (100 mg), 1,4-dioxano-2,5-diol (64 mg), DCE(2 ml) y MeOH (1 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (170 mg) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y EtOAc, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 2-[{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etanol (51 mg).

Ejemplo 198

A una mezcla de metanosulfonato de [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metilo (200 mg), DIPEA

(139 µl) y DMF (3,0 ml) se le añadió tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido (97 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice y se disolvió en EtOAc y se añadió HCl 4 M/EtOAc (137 µl) gota a gota. El precipitado se recogió por filtración y después se secó para obtener clorhidrato de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}tetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dióxido (165 mg).

Ejemplo 205

A una suspensión de N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-amina (55 mg) y tungstato de sodio (IV) dihidrato (9,0 mg) en MeOH (1,1 ml) se le añadió secuencialmente gota a gota ácido clorhídrico 1 M (313 µl) y una solución al 35 % de peróxido de hidrógeno (56 µl) con enfriamiento en hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos y de nuevo agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción que se había enfriado en hielo se le añadió una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió a la misma bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice. El producto purificado obtenido se disolvió en EtOAc y se añadió al mismo HCl 4 M/dioxano gota a gota. El precipitado se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener N-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-4-metiltetrahidro-2H-tiopiran-4-amina-1,1-dioxidoclorhidrato (22 mg).

Ejemplo 206

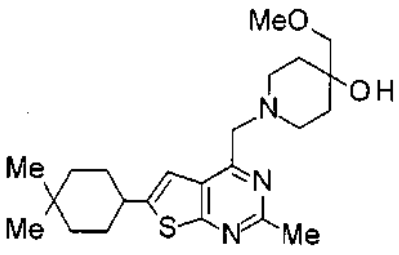
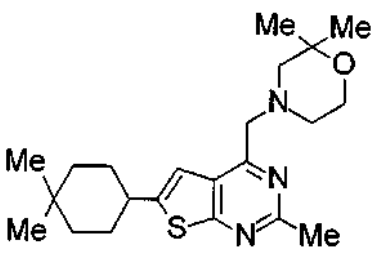
A una mezcla de ácido 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico (150 mg), 4-metilpiperidin-4-ol (68 mg), HATU(262 mg) y NMP (2,1 ml) se le añadió DIPEA (244 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice. El producto purificado obtenido se suspendió en IPE, se recogió por filtración y después se secó a presión reducida para obtener [6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il](4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona (120 mg).

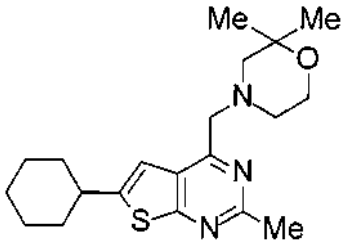
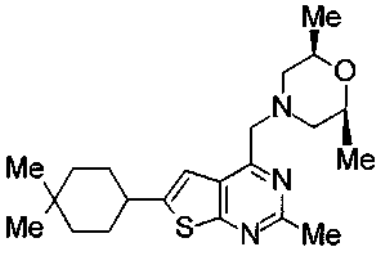
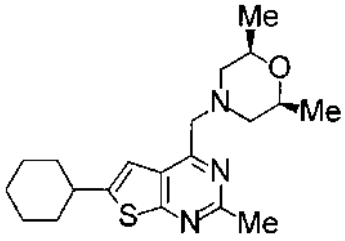
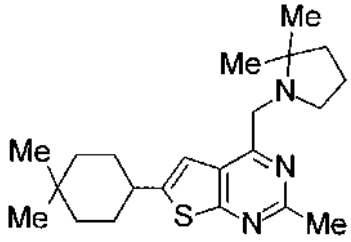
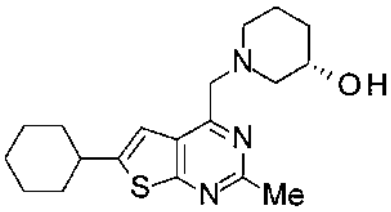
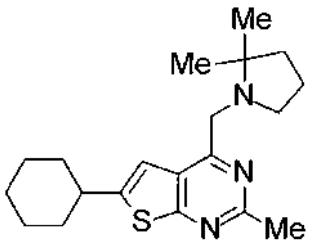
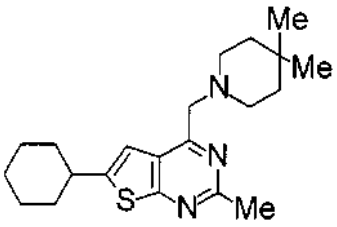
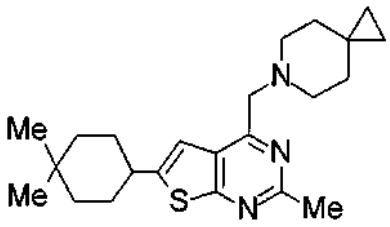
Ejemplo 229

A una mezcla de 2-[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxopropanoato de etilo (520 mg) y THF (16 ml) se le añadieron MeOH (2,7 ml) y una solución acuosa 1 M de NaOH (3,9 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 60 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M, seguido de concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió EtOAc, seguido de extracción. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para obtener 2-[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3–d]pirimidin-4-il]-1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etanona (322 mg).

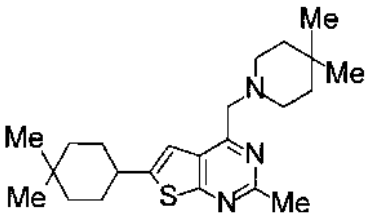
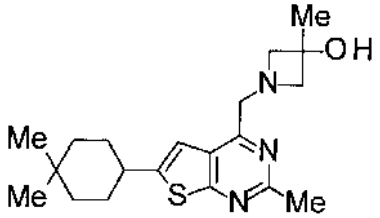
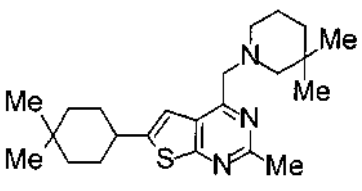
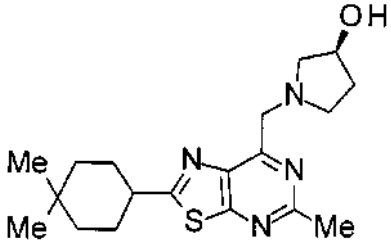
Del mismo modo que los métodos de los ejemplos de preparación o los ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación y los ejemplos de las tablas siguientes.

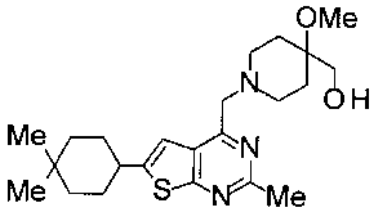
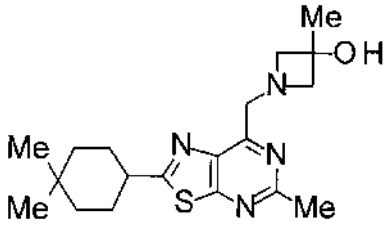
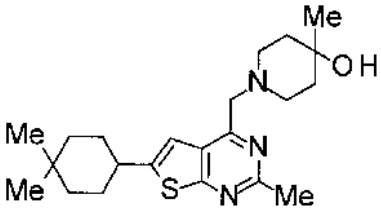
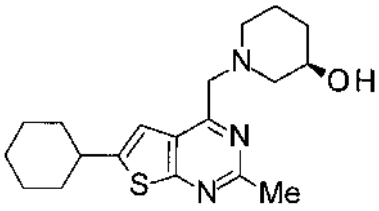
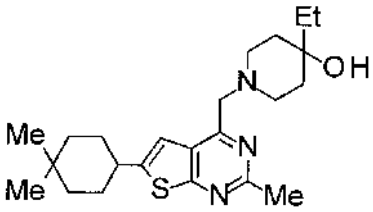
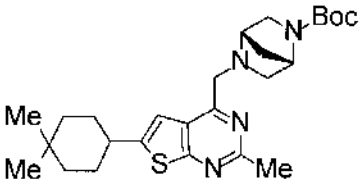
[Tabla 5]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr1		Pr1-5	

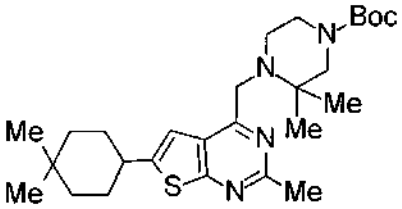
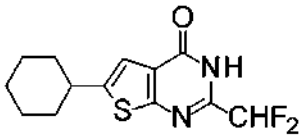
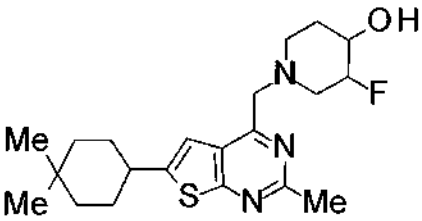
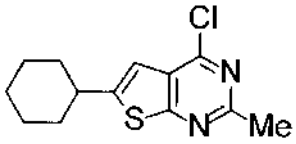
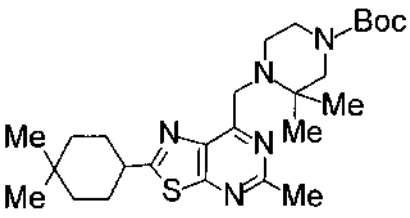
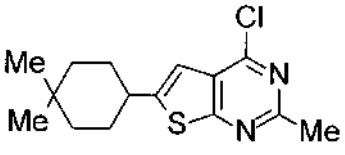
Pr1-1		Pr1-6	
Pr1-2		Pr1-7	
Pr1-3 Quiral		Pr1-8	
Pr1-4		Pr1-9	

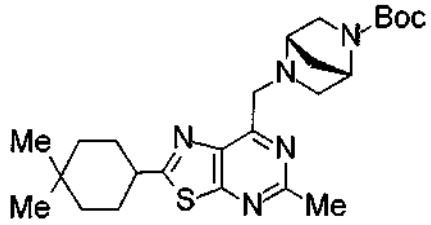
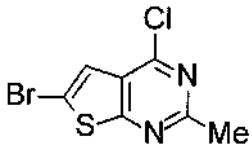
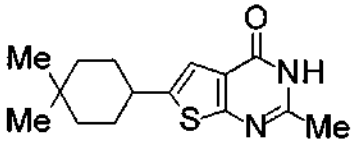
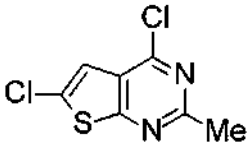
[Tabla 6]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr1-10		Pr1-15	
Pr1-11		Pr1-16 Quiral	

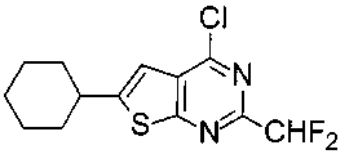
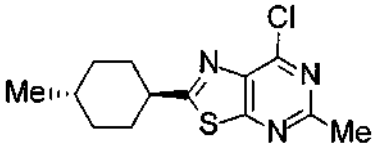
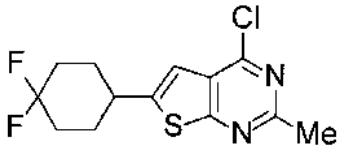
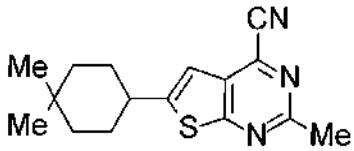
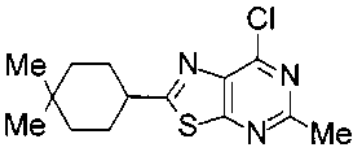
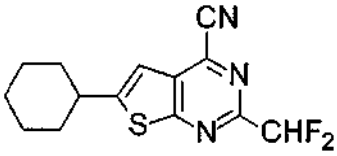
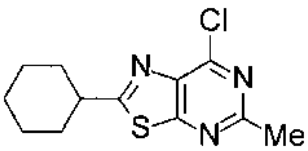
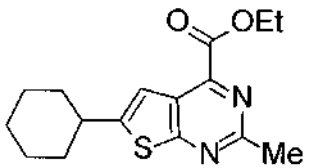
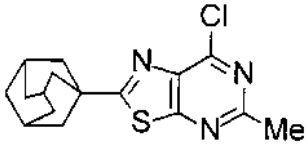
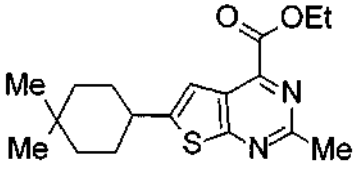
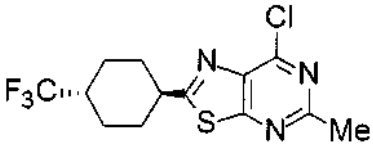
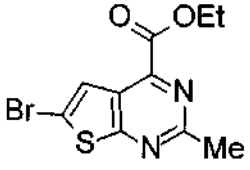
Pr1-12		Pr1-17	
Pr1-13		Pr1-18 Quiral	
Pr1-14		Pr2	

[Tabla 7]

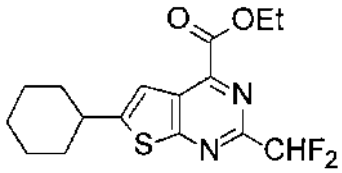
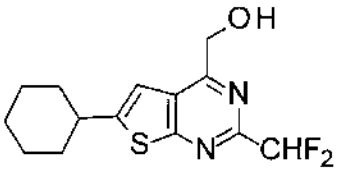
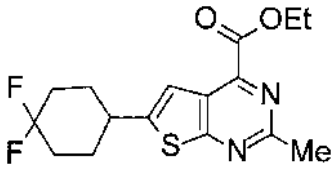
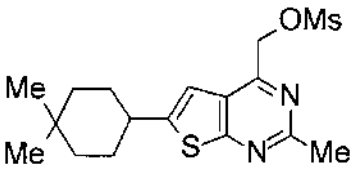
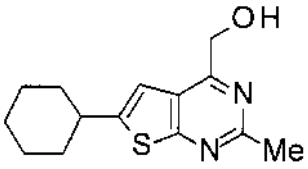
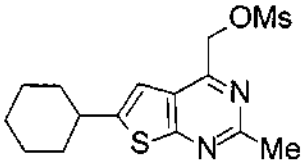
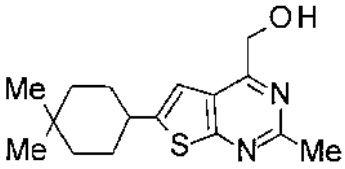
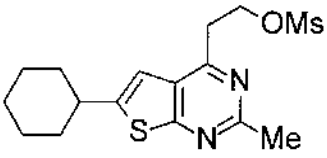
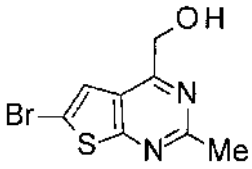
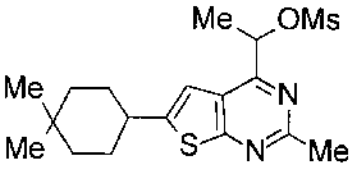
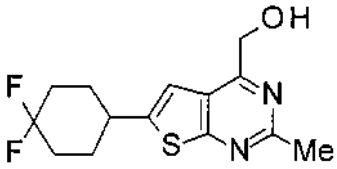
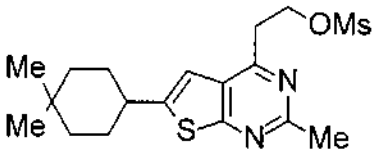
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr2-1		Pr3-1	
Pr2-2		Pr4	
Pr2-3		Pr4-1	

Pr2-4 Quiral		Pr4-2	
Pr3		Pr4-3	

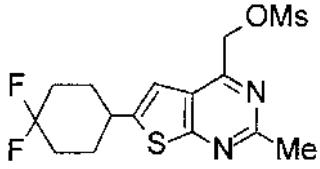
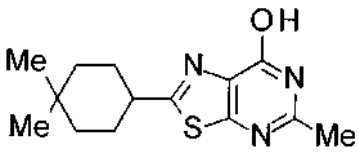
[Tabla 8]

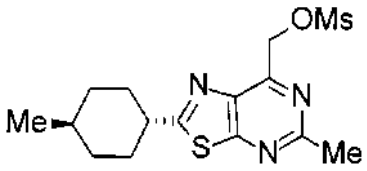
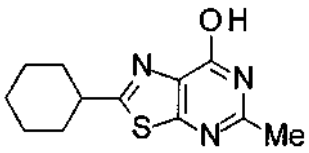
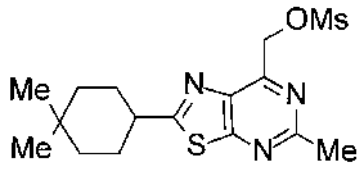
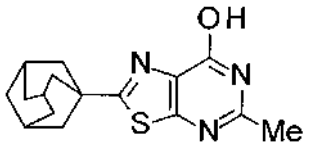
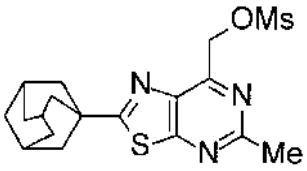
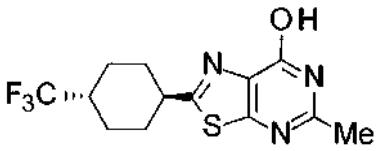
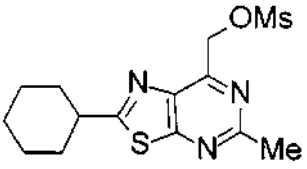
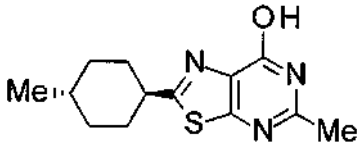
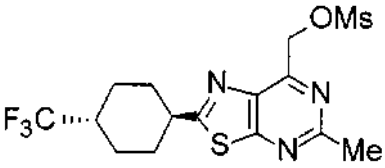
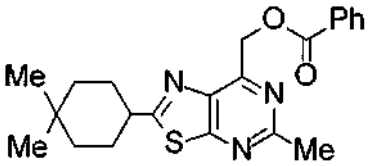
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr4-4		Pr4-10	
Pr4-5		Pr5	
Pr4-6		Pr5-1	
Pr4-7		Pr6	
Pr4-8		Pr6-1	
Pr4-9		Pr6-2	

[Tabla 9]

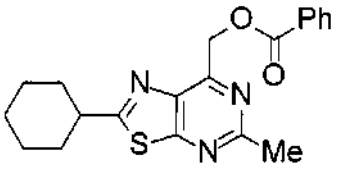
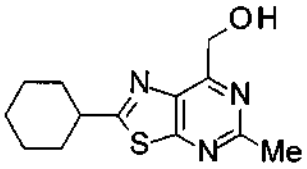
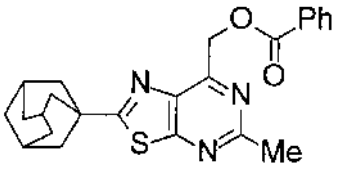
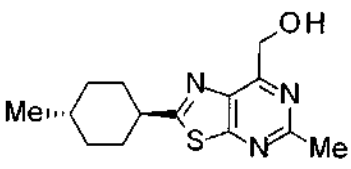
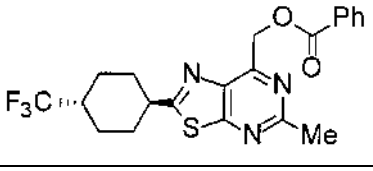
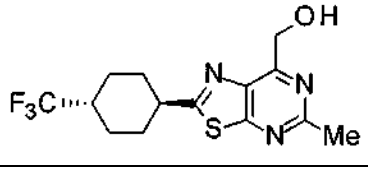
N.º /Inf	Str	N.º	Str
Pr6-3		Pr7-4	
Pr6-4		Pr8	
Pr7		Pr8-1	
Pr7-1		Pr8-2	
Pr7-2		Pr8-3	
Pr7-3		Pr8-4	

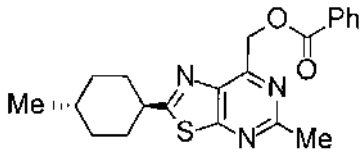
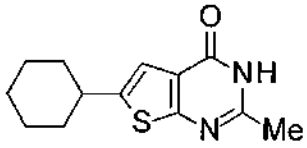
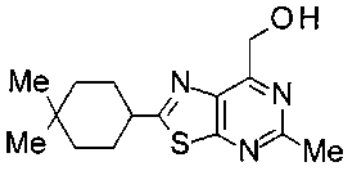
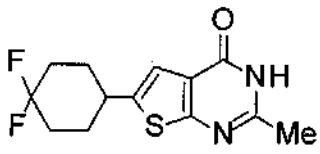
[Tabla 10]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr8-5		Pr9	

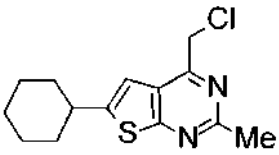
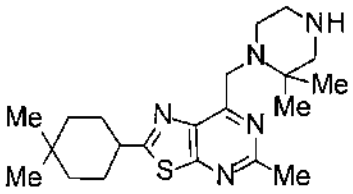
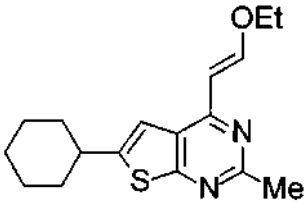
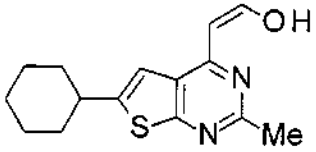
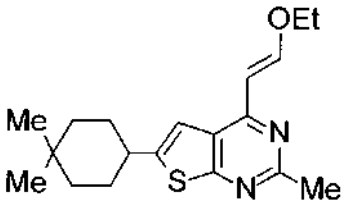
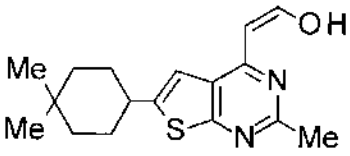
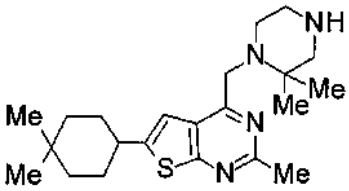
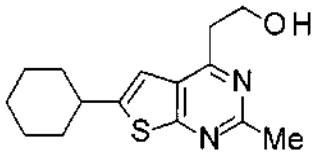
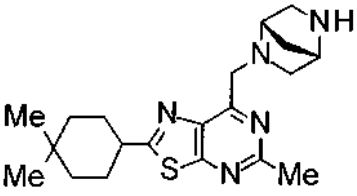
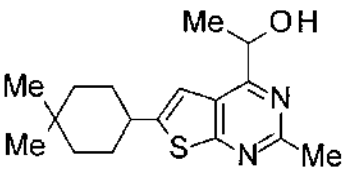
Pr8-6		Pr9-1	
Pr8-7		Pr9-2	
Pr8-8		Pr9-3	
Pr8-9		Pr9-4	
Pr8-10		Pr10	

[Tabla 11]

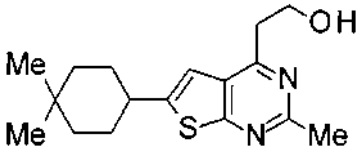
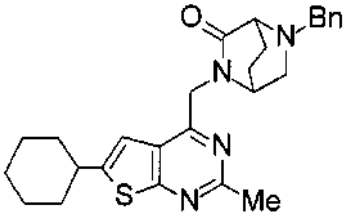
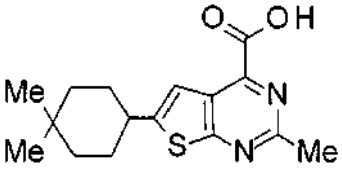
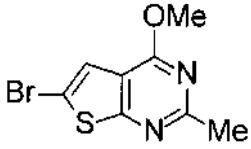
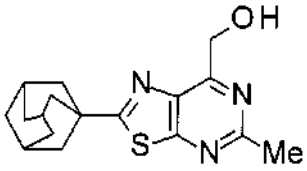
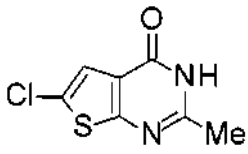
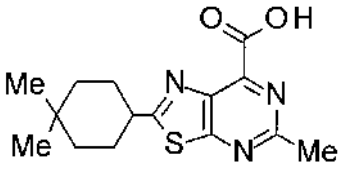
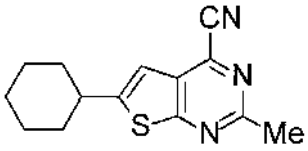
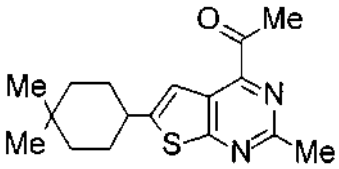
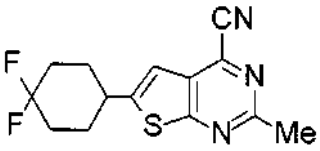
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr10-1		Pr11-1	
Pr10-2		Pr11-2	
Pr10-3		Pr11-3	

Pr10-4		Pr12	
Pr11		Pr12-1	

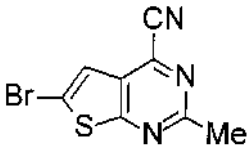
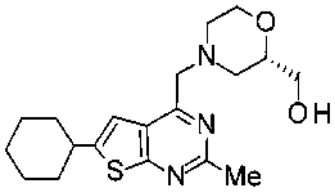
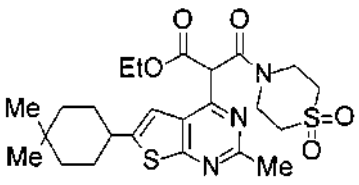
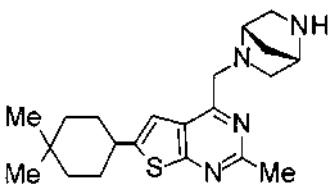
[Tabla 12]

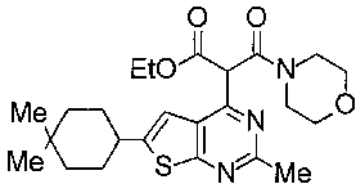
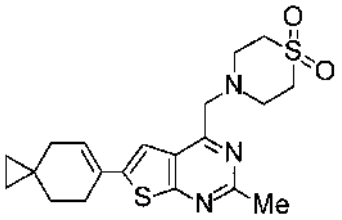
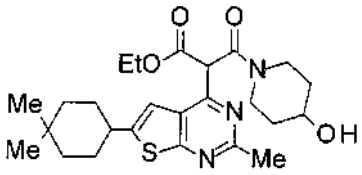
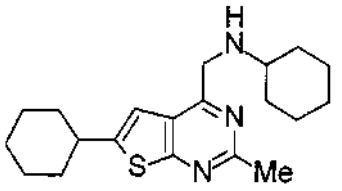
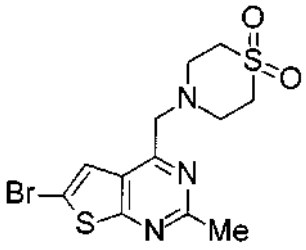
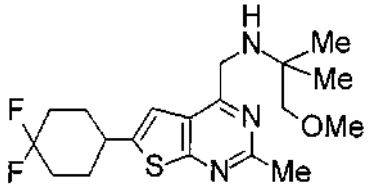
N.º /Inf	Str	N.º	Str
Pr13		Pr15-2	
Pr14		Pr16	
Pr14-1		Pr16-1	
Pr15		Pr17	
Pr15-1 Quiral		Pr17-1	

[Tabla 13]

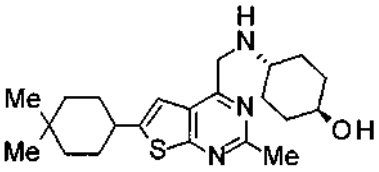
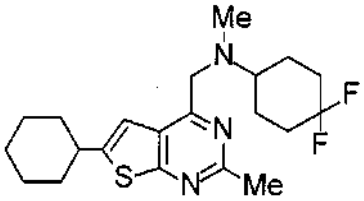
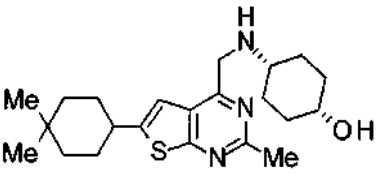
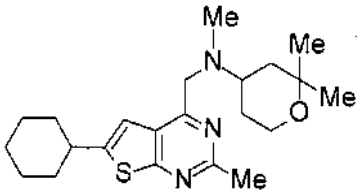
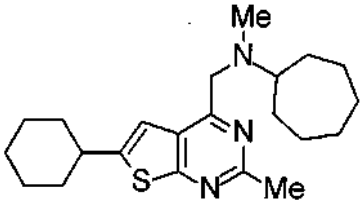
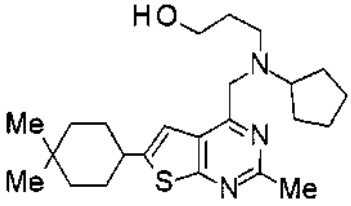
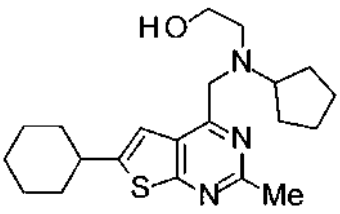
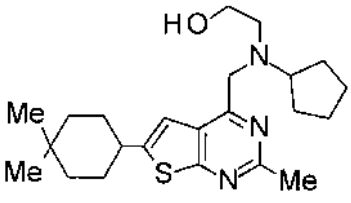
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr17-2		Pr21	
Pr18		Pr22	
Pr18-1		Pr23	
Pr19		Pr24	
Pr20		Pr24-1	

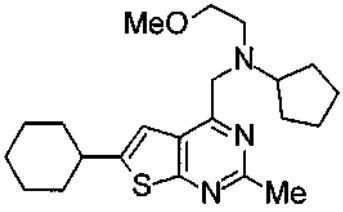
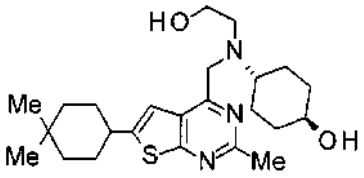
[Tabla 14]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr24-2		Pr26-1 Quiral	
Pr25		Pr27 /2HCl	

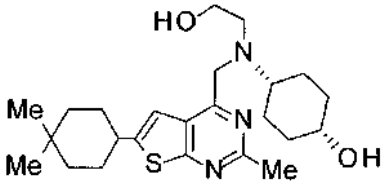
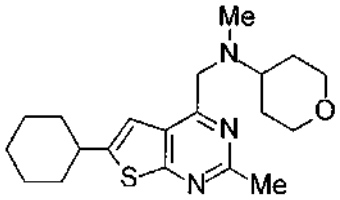
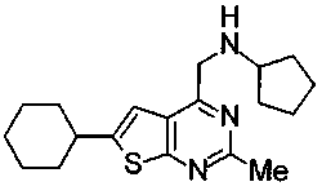
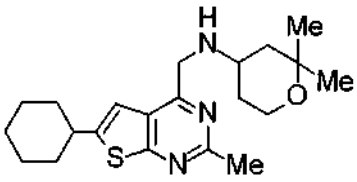
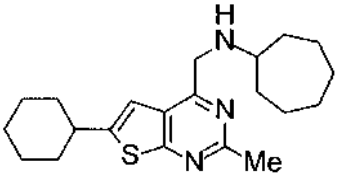
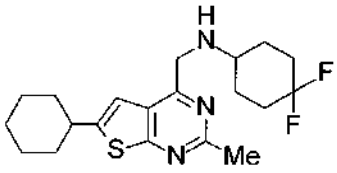
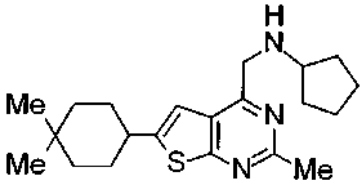
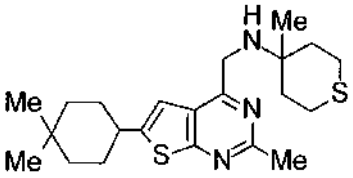
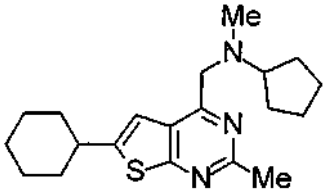
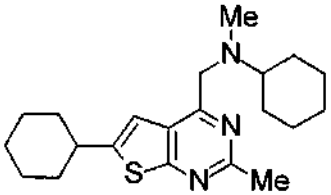
Pr25-1		Pr28	
Pr25-2		Pr29	
Pr26		Pr30	

[Tabla 15]

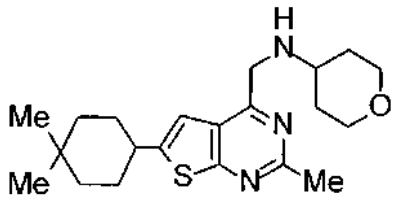
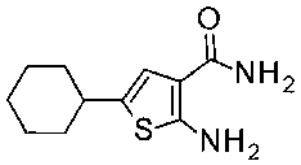
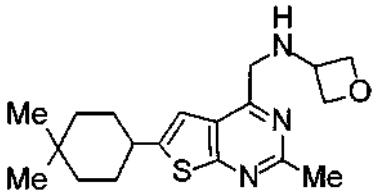
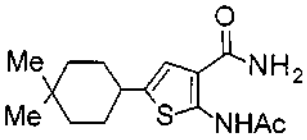
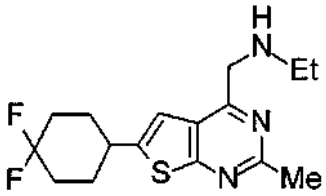
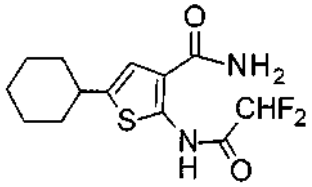
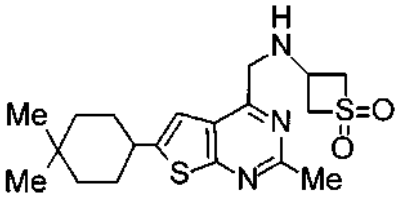
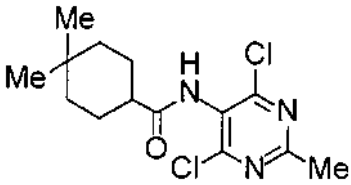
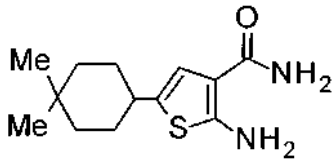
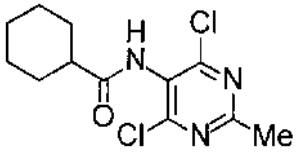
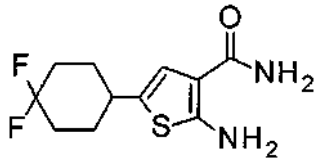
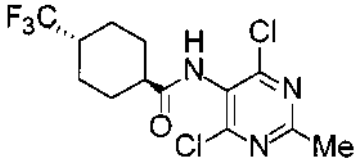
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr30-1		Pr31-3	
Pr30-2		Pr31-4	
Pr31		Pr32	
Pr31-1		Pr32-1	

Pr31-2		Pr32-2	

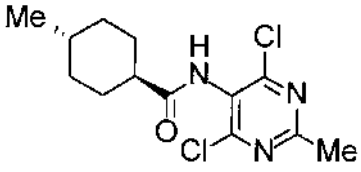
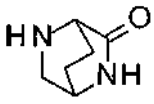
[Tabla 16]

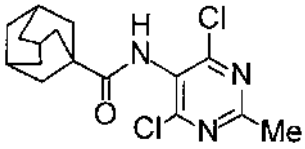
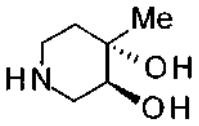
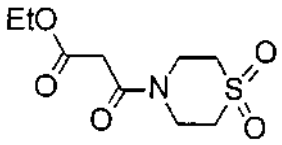
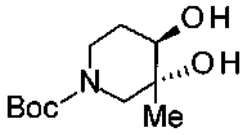
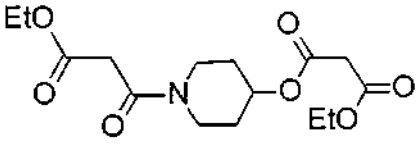
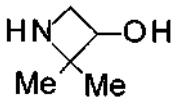
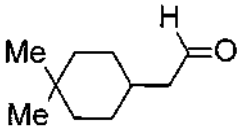
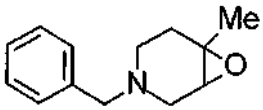
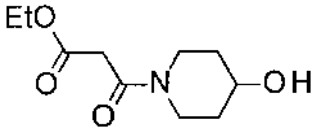
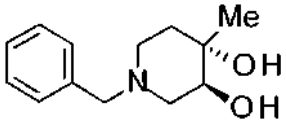
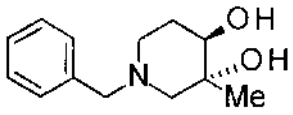
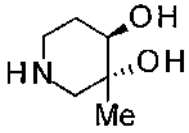
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr32-3		Pr34-1	
Pr33		Pr34-2	
Pr33-1		Pr34-3	
Pr33-2		Pr34-4	
Pr34		Pr34-5	

[Tabla 17]

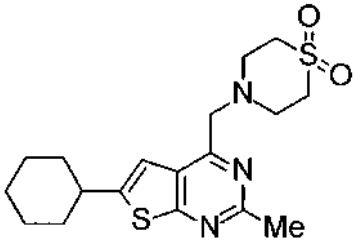
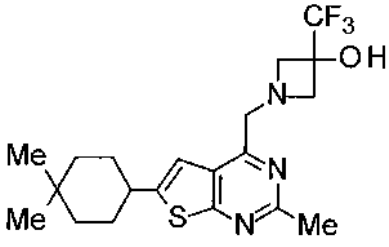
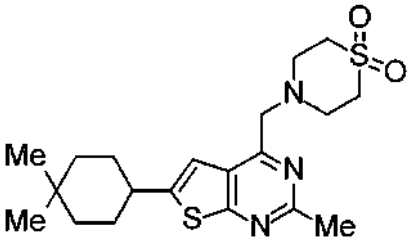
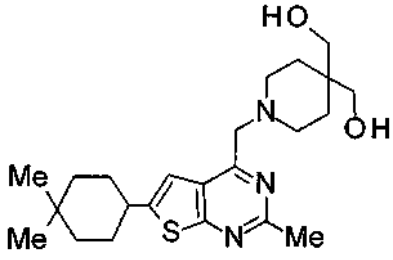
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr34-6		Pr37-2	
Pr34-7		Pr38	
Pr35 /HCl		Pr39	
Pr36 /HCl		Pr40	
Pr37		Pr40-1	
Pr37-1		Pr40-2	

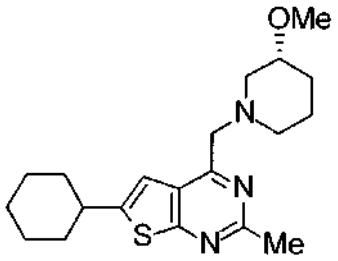
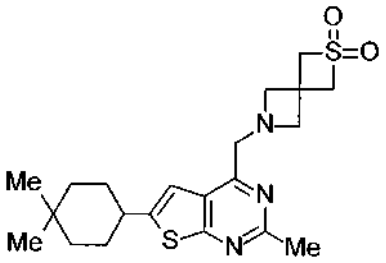
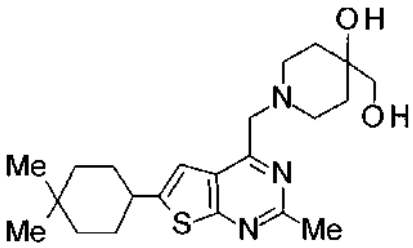
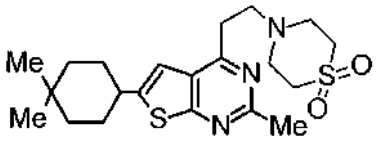
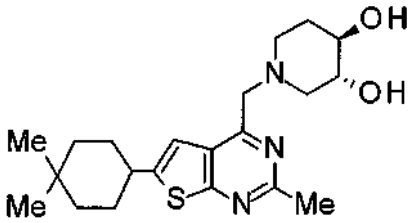
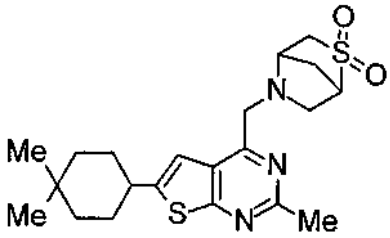
[Tabla 18]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Pr40-3		Pr46	

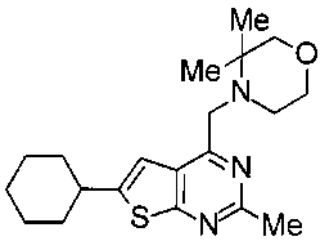
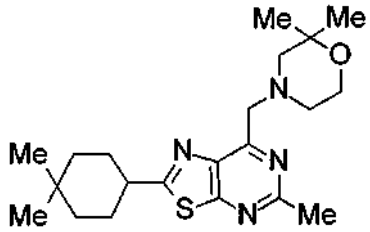
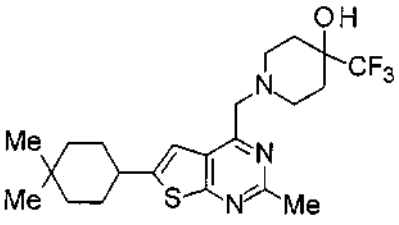
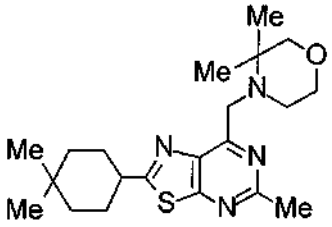
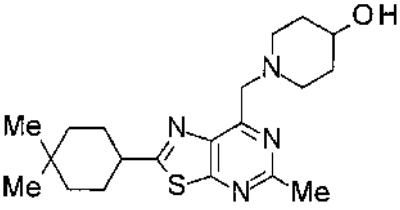
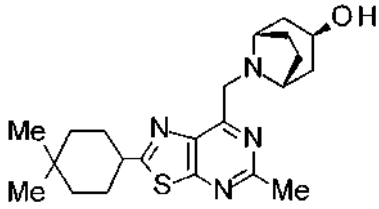
Pr41		Pr47 /AcOH	
Pr42		Pr48	
Pr42-1		Pr49	
Pr43		Pr50	
Pr44		Pr51 /AcOH	
Pr45		Pr52 /HCl	

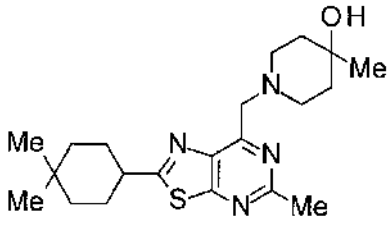
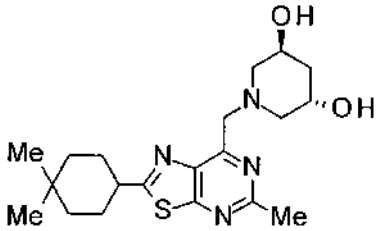
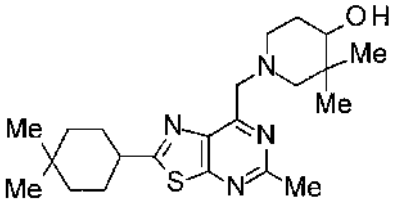
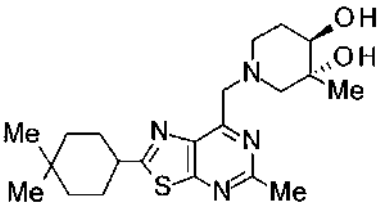
[Tabla 19]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej1		Ej6	
Ej2		Ej7	

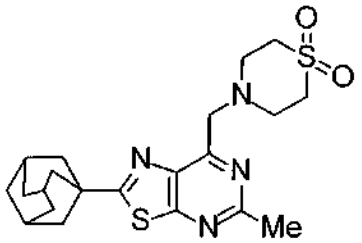
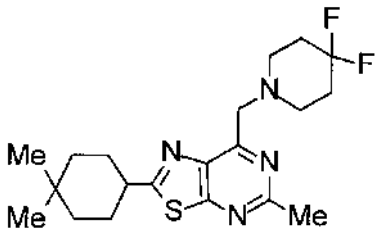
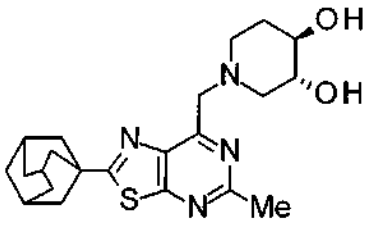
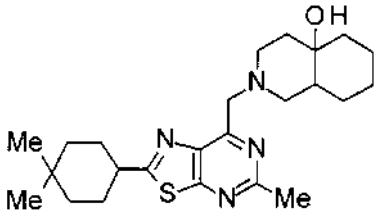
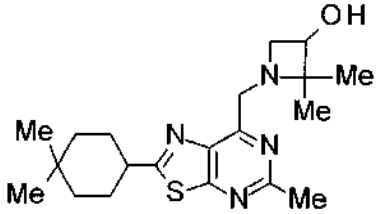
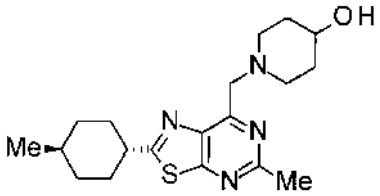
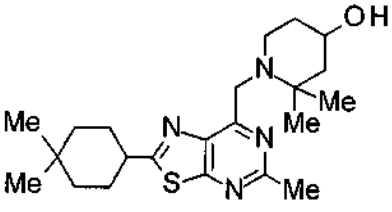
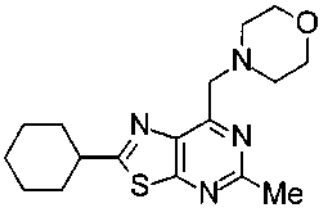
Ej3 Quiral		Ej8	
Ej4		Ej9	
Ej5		Ej10	

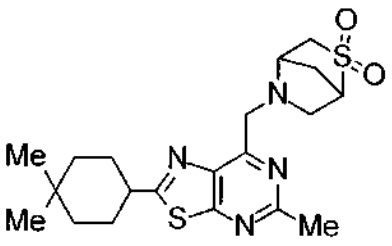
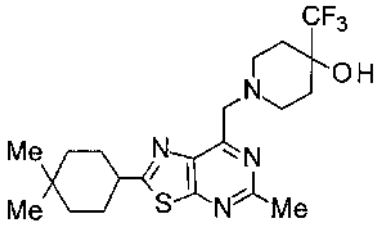
[Tabla 20]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej11		Ej16	
Ej12		Ej17	
Ej13		Ej18	

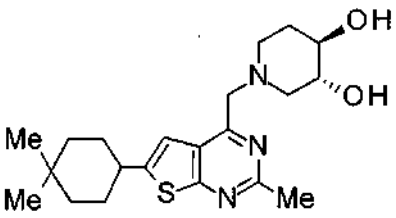
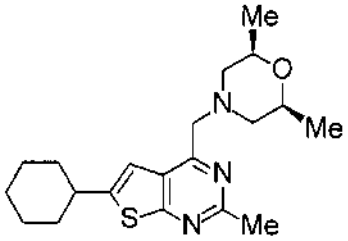
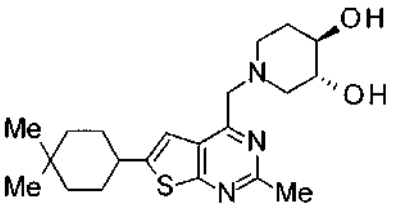
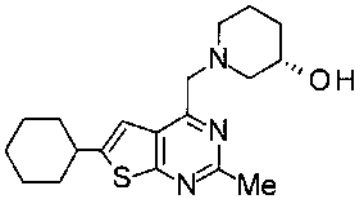
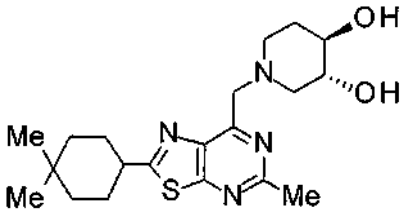
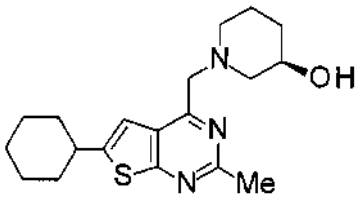
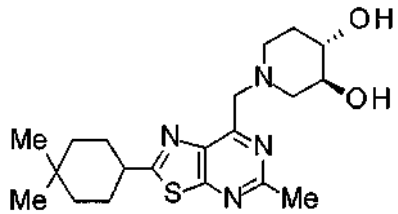
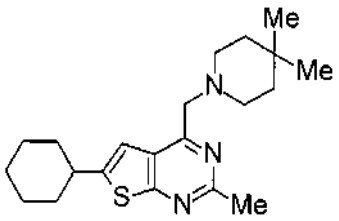
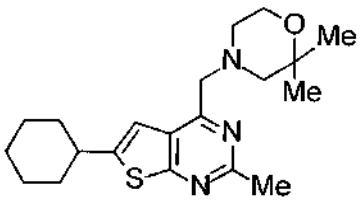
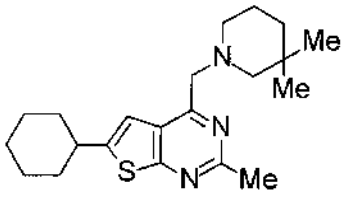
Ej14		Ej19 Quiral	
Ej15		Ej20	

[Tabla 21]

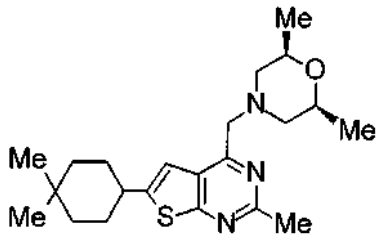
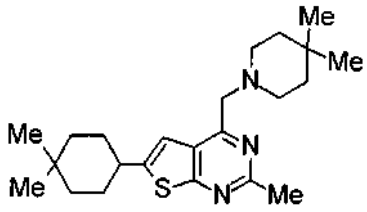
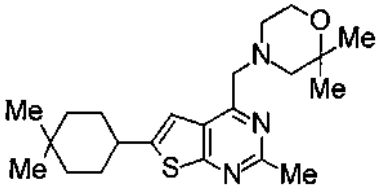
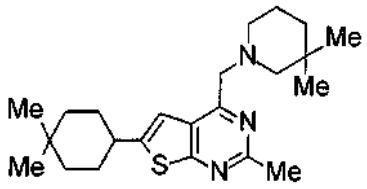
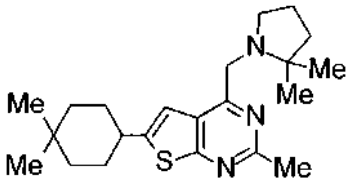
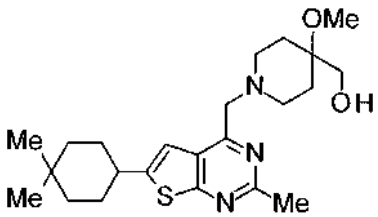
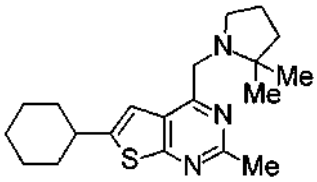
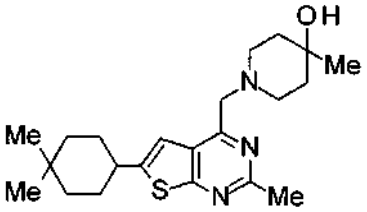
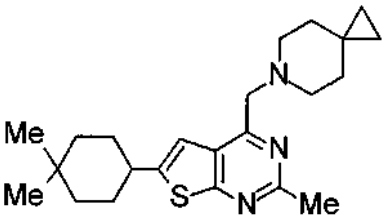
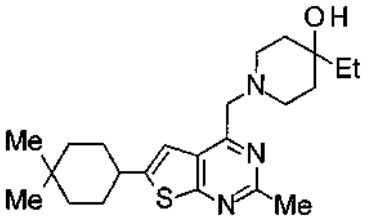
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej21		Ej26	
Ej22		Ej27	
Ej23		Ej28	
Ej24		Ej29	

Ej25		Ej30	

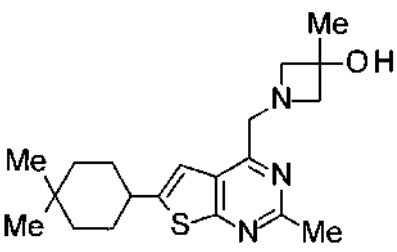
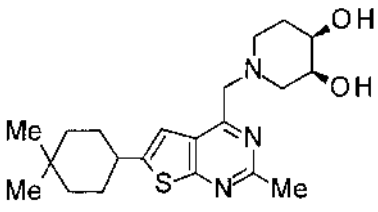
[Tabla 22]

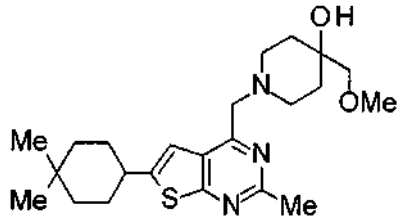
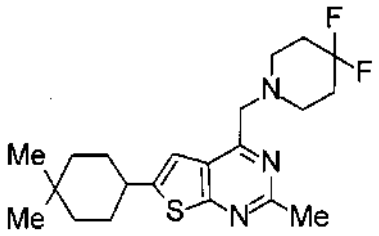
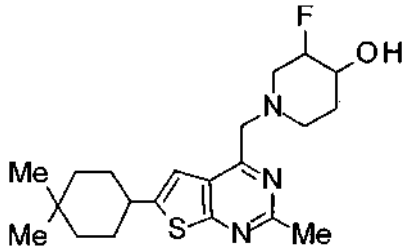
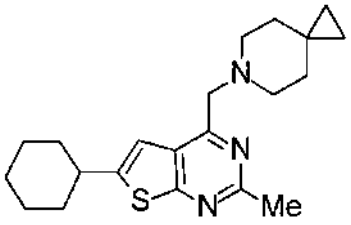
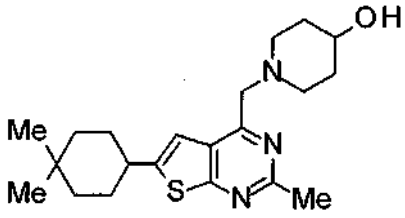
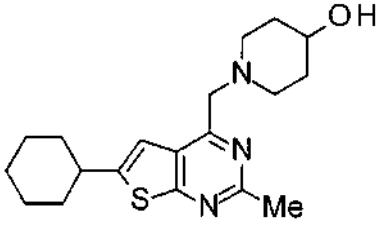
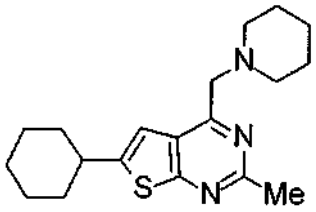
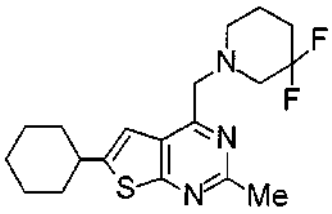
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej31 Quiral		Ej34 /HCl	
Ej31-1 Quiral		Ej35 /HCl Quiral	
Ej32 Quiral		Ej36 /HCl Quiral	
Ej32-1 Quiral		Ej37 /HCl	
Ej33 /HCl		Ej38 /HCl	

[Tabla 23]

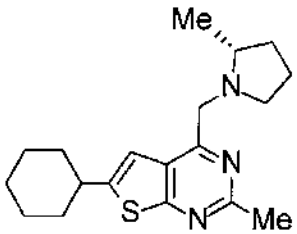
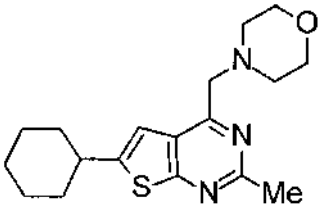
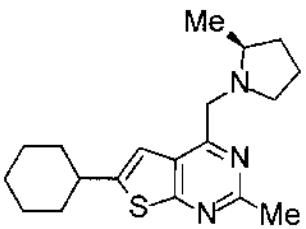
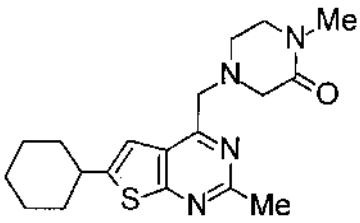
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej39 /HCl		Ej44 /HCl	
Ej40 /HCl		Ej45 /HCl	
Ej41 /HCl		Ej46 /HCl	
Ej42 /HCl		Ej47 /HCl	
Ej43 /HCl		Ej48 /HCl	

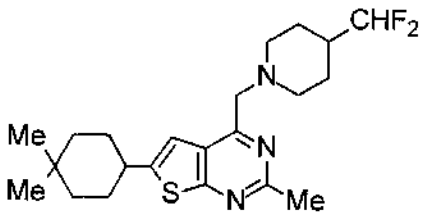
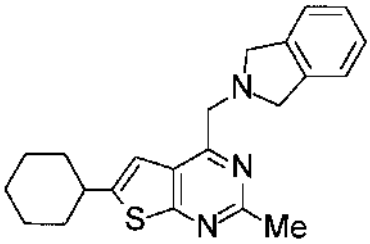
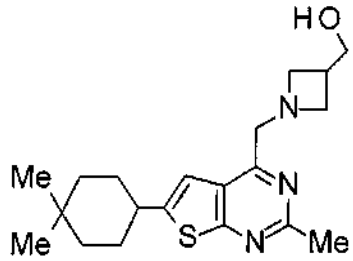
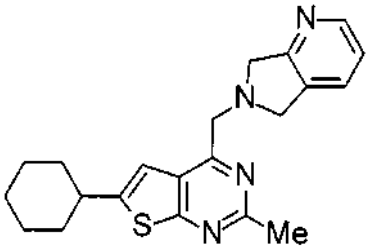
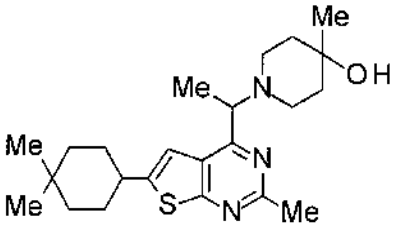
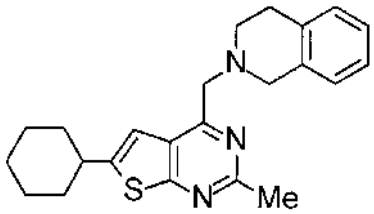
[Tabla 24]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej49 /HCl		Ej54 /HCl	

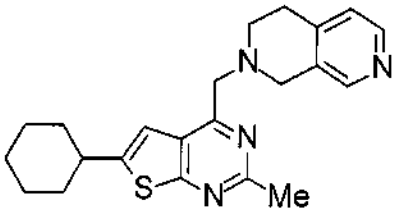
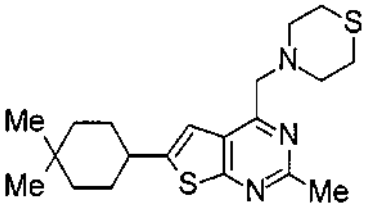
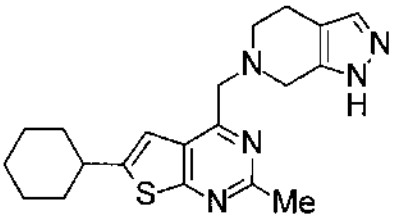
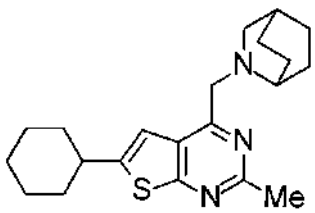
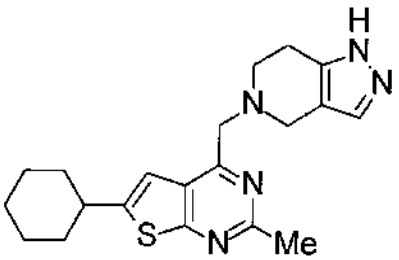
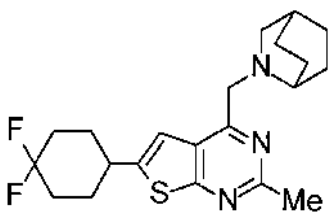
Ej50 /HCl		Ej55 /HCl	
Ej51 /HCl		Ej56 /HCl	
Ej52 /HCl		Ej57 /HCl	
Ej53 /HCl		Ej58 /HCl	

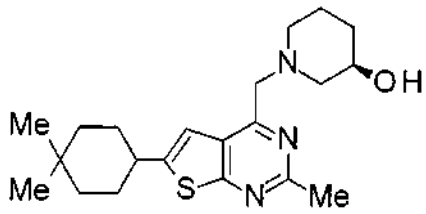
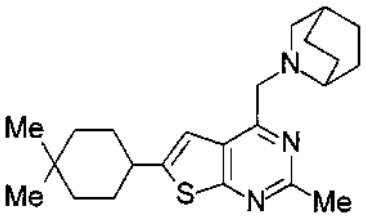
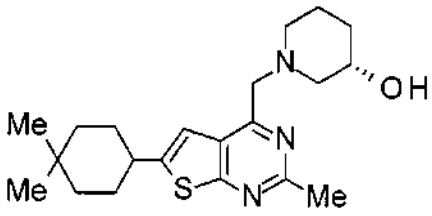
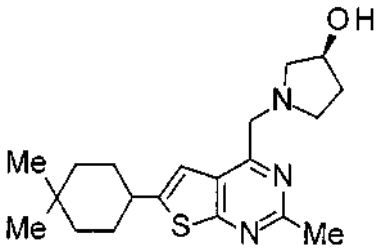
[Tabla 25]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej59 /HCl Quiral		Ej64 /HCl	
Ej60 /HCl Quiral		Ej65 /HCl	

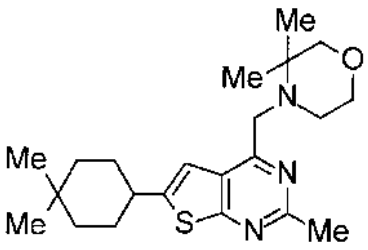
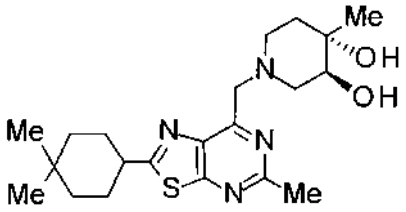
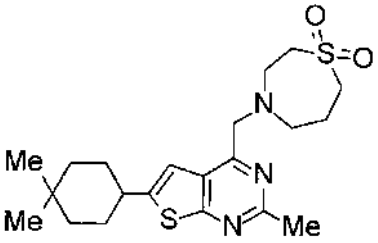
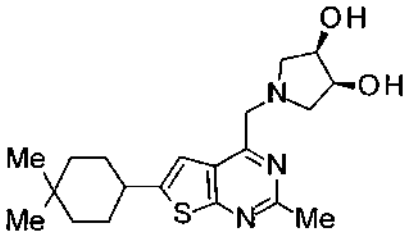
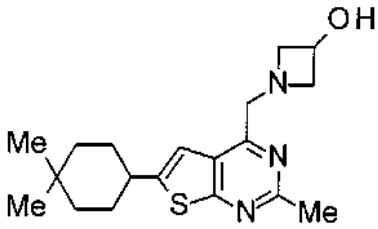
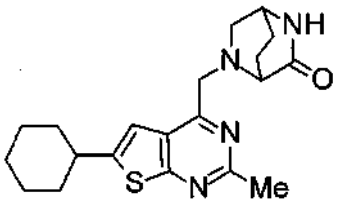
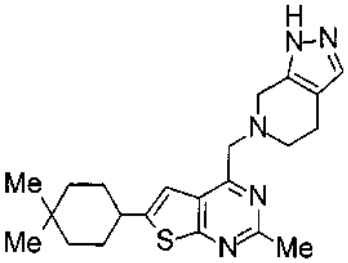
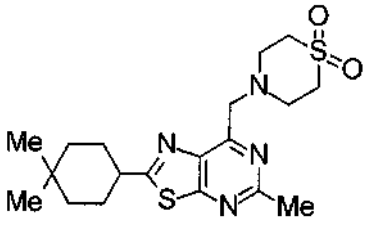
Ej61 /HCl		Ej66 /HCl	
Ej62 /HCl		Ej67 /2HCl	
Ej63 /HCl		Ej68 /HCl	

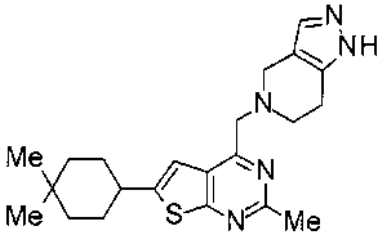
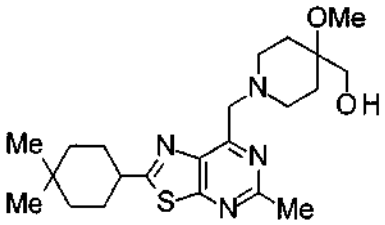
[Tabla 26]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej69 /2HCl		Ej74 /HCl	
Ej70 /2HCl		Ej75 /HCl	
Ej71 /2HCl		Ej76 /HCl	

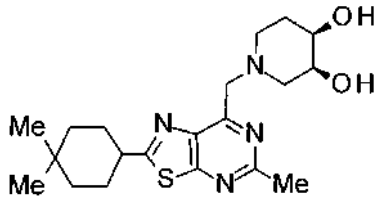
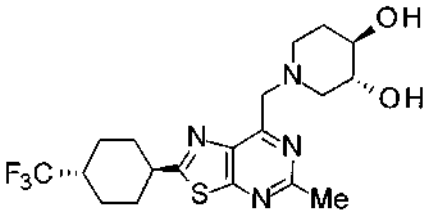
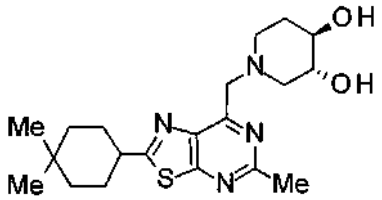
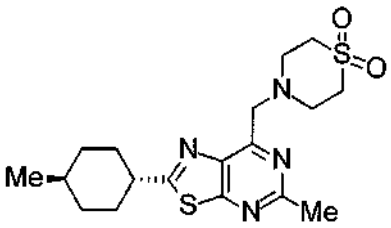
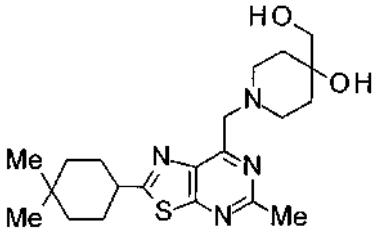
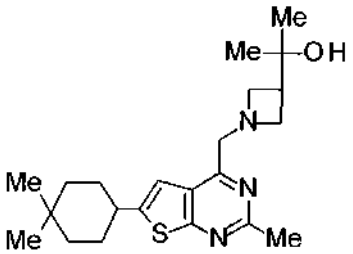
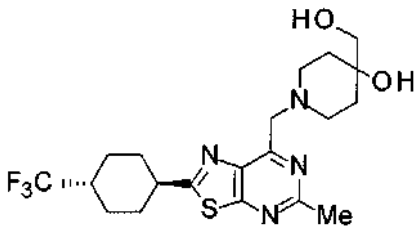
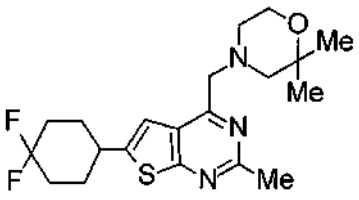
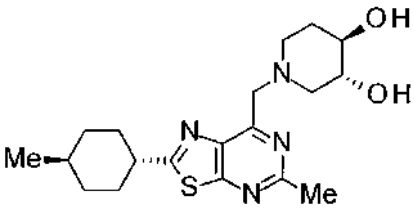
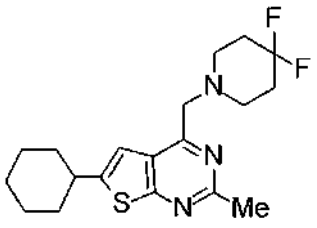
Ej72 /HCl Quiral		Ej77 /HCl	
Ej73 /HCl Quiral		Ej78 /HCl Quiral	

[Tabla 27]

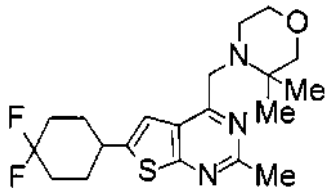
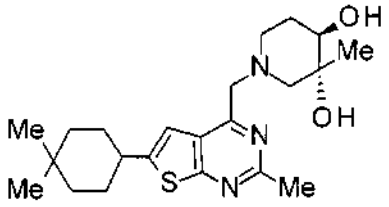
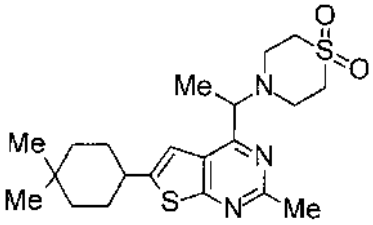
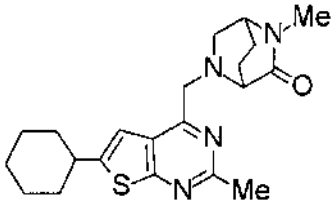
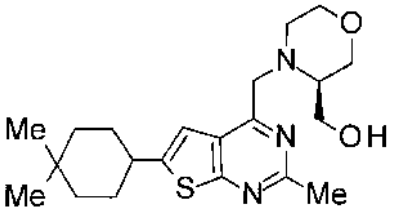
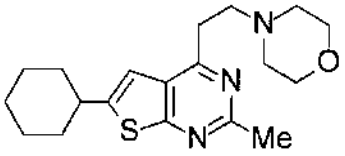
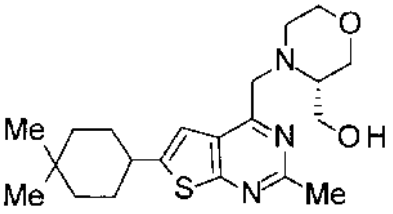
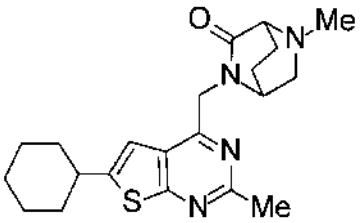
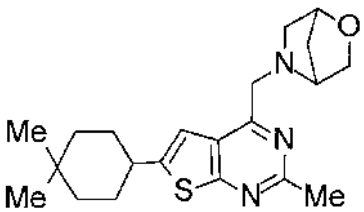
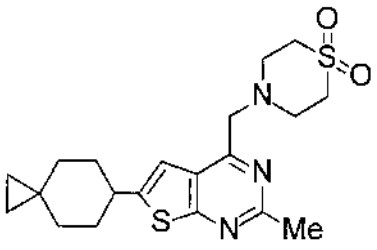
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej79 /HCl		Ej84 /HCl	
Ej80 /HCl		Ej85	
Ej81 /HCl		Ej86	
Ej82 /2HCl		Ej87	

Ej83 /2HCl		Ej88	

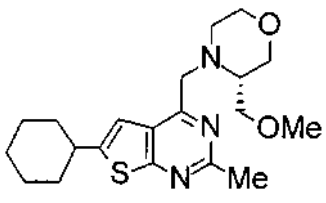
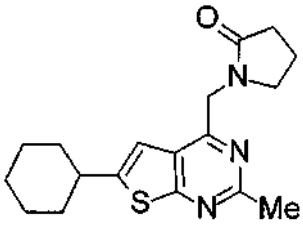
[Tabla 28]

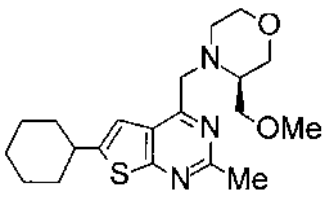
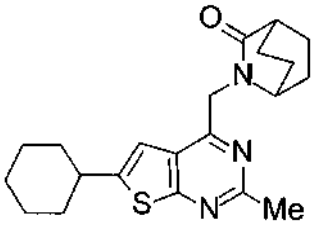
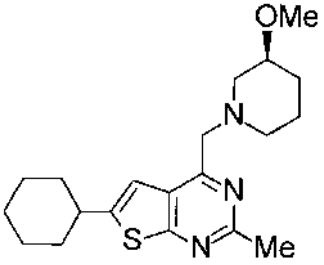
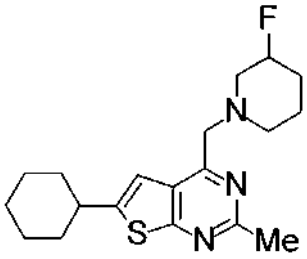
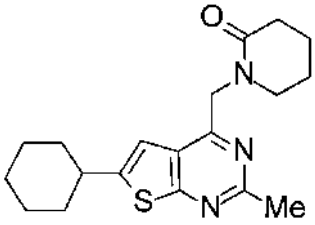
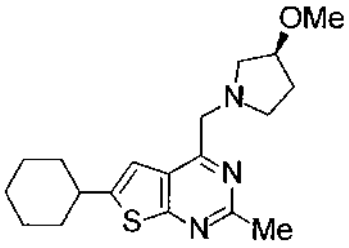
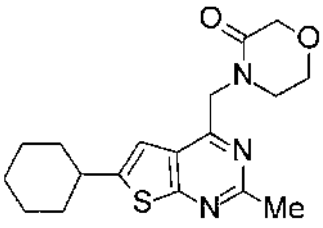
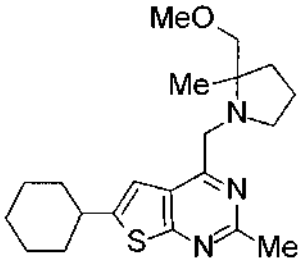
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej89		Ej94	
Ej90		Ej95	
Ej91		Ej96 /HCl	
Ej92		Ej97 /HCl	
Ej93		Ej98 /HCl	

[Tabla 29]

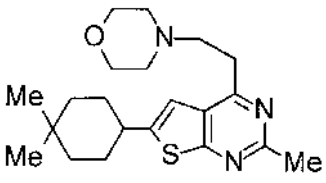
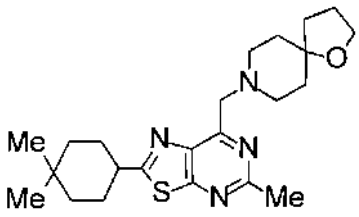
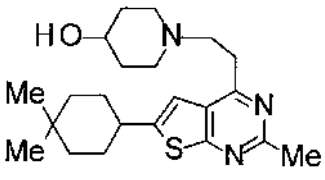
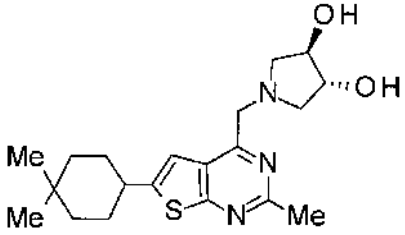
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej99 /HCl		Ej104 /HCl	
Ej100 /HCl		Ej105 /HCl	
Ej101 /HCl Quiral		Ej106	
Ej102 /HCl Quiral		Ej107 /HCl	
Ej103 /HCl		Ej108	

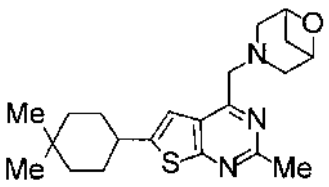
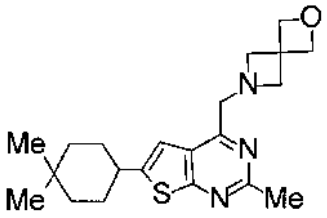
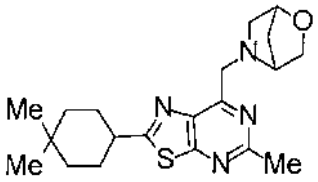
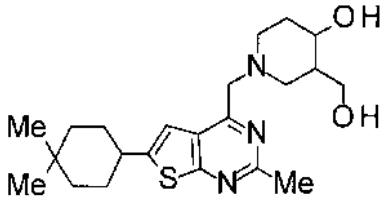
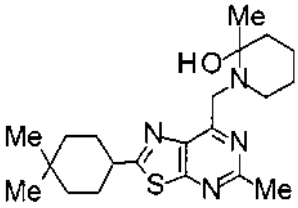
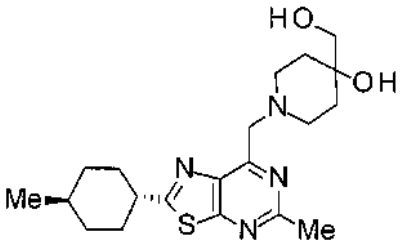
[Tabla 30]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej109 Quiral		Ej114	

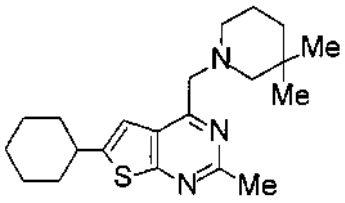
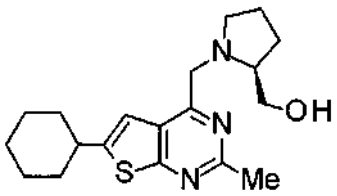
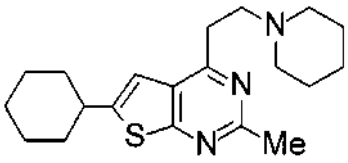
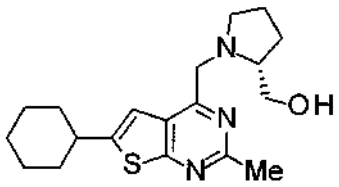
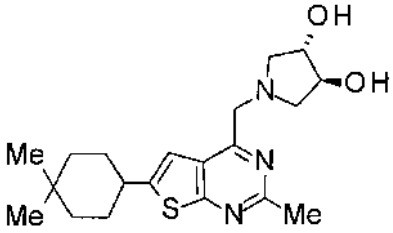
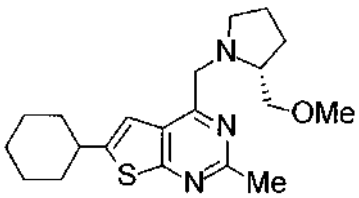
Ej110 Quiral		Ej115	
Ej111 /HCl Quiral		Ej116 /FUM	
Ej112		Ej117 /FUM Quiral	
Ej113		Ej118 /FUM	

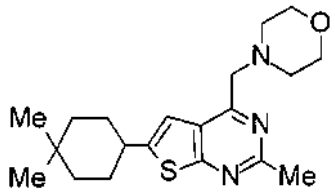
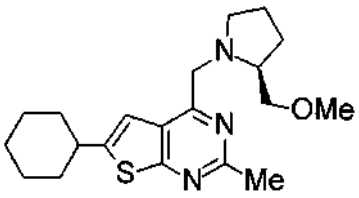
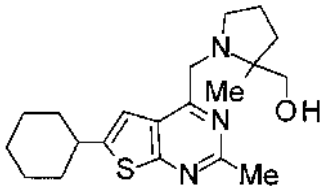
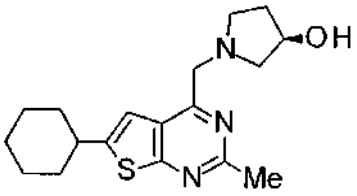
[Tabla 31]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej119 /FUM		Ej124 /FUM	
Ej120 /FUM		Ej125 /FUM Quiral	

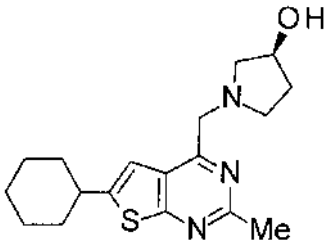
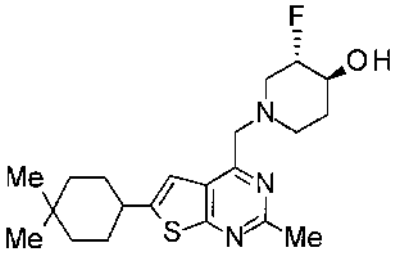
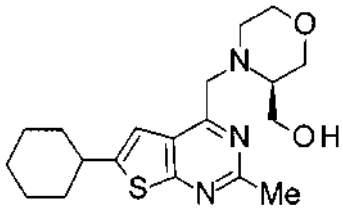
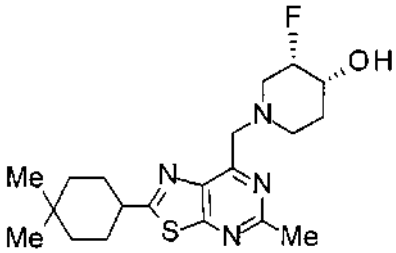
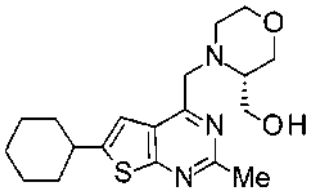
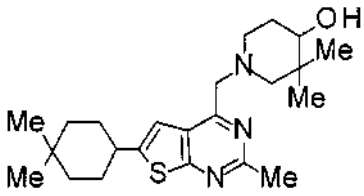
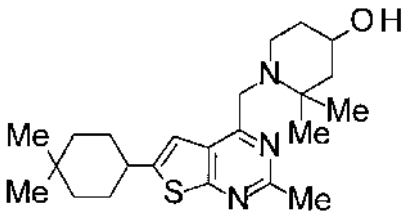
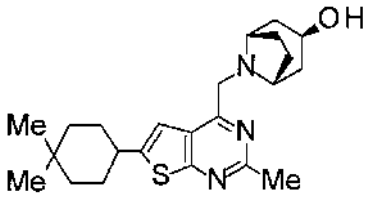
Ej121 /FUM		Ej126 /FUM	
Ej122 /FUM		Ej127 /FUM	
Ej123 /FUM		Ej128 /FUM	

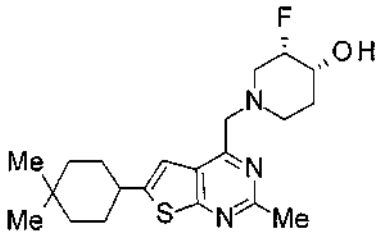
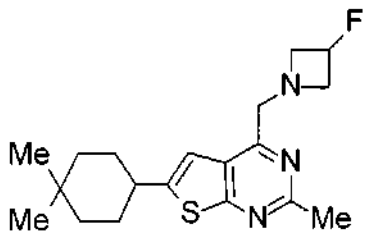
[Tabla 32]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej129		Ej134 /FUM Quiral	
Ej130 /2HCl		Ej135 /FUM Quiral	
Ej131 /HCl Quiral		Ej136 /FUM Quiral	

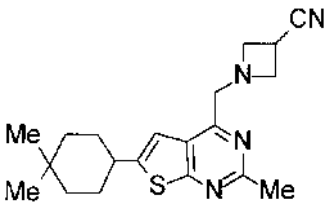
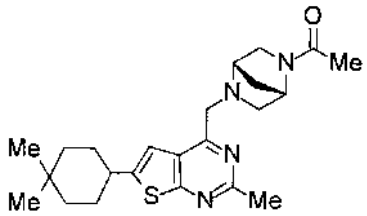
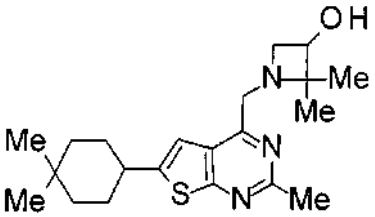
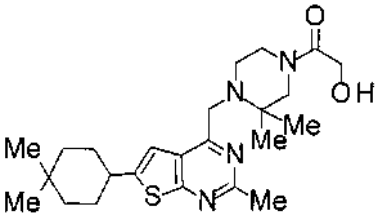
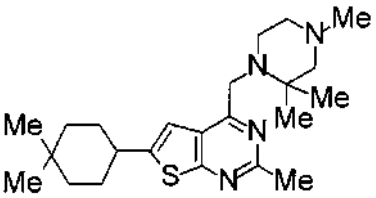
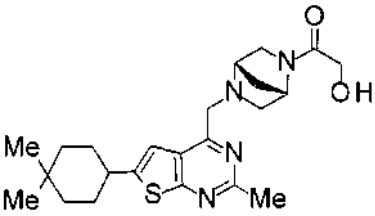
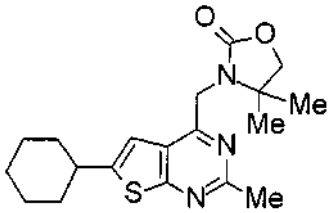
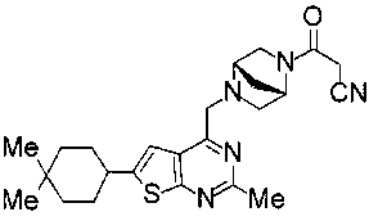
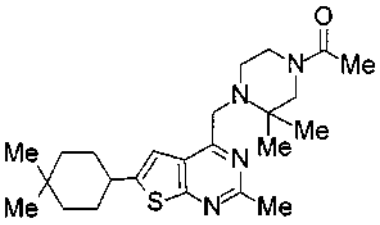
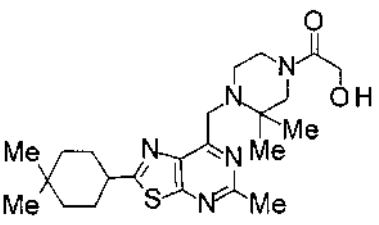
Ej132 /HCl		Ej137 /FUM Quiral	
Ej133 /2HCl		Ej138 /FUM Quiral	

[Tabla 33]

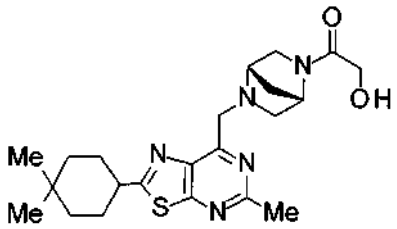
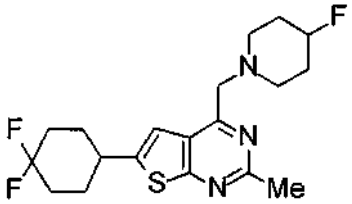
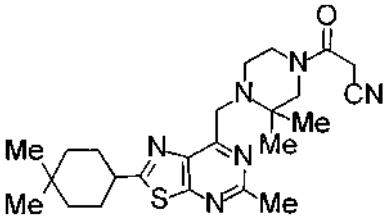
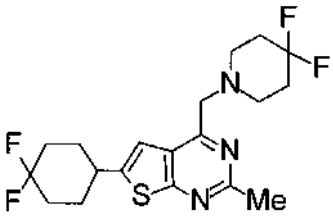
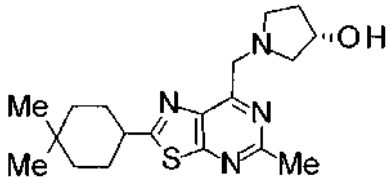
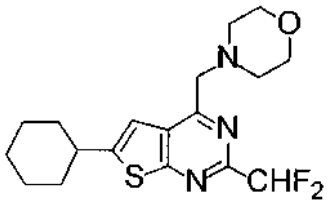
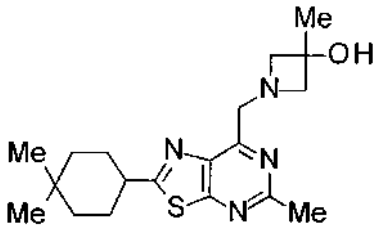
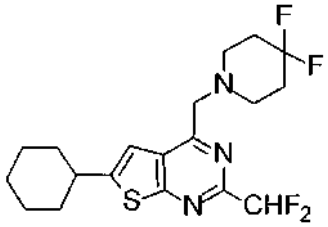
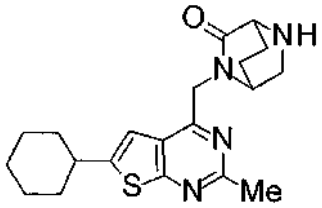
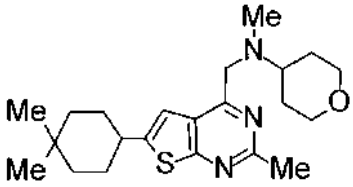
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej139 /FUM Quiral		Ej144	
Ej140 Quiral		Ej145 Quiral	
Ej141 Quiral		Ej146 /HCl	
Ej142		Ej147 /HCl	

Ej143 Quiral		Ej148 /HCl	

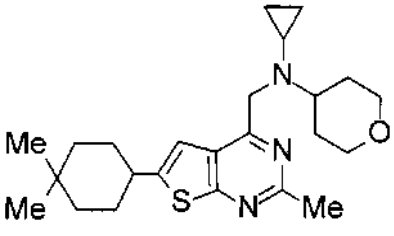
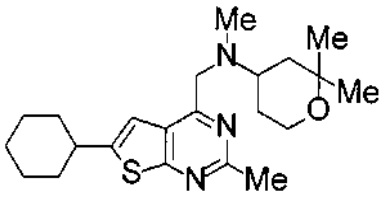
[Tabla 34]

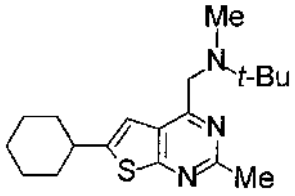
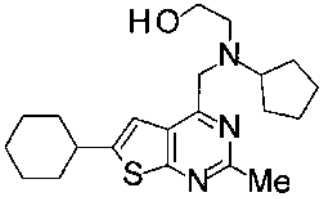
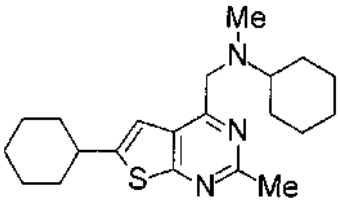
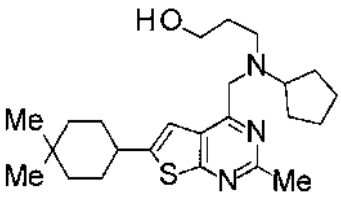
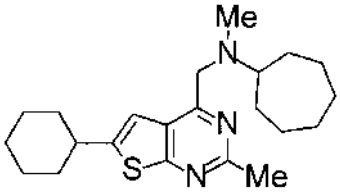
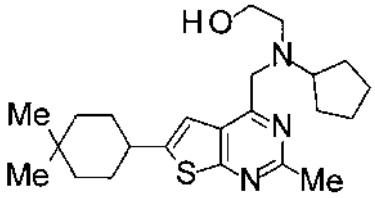
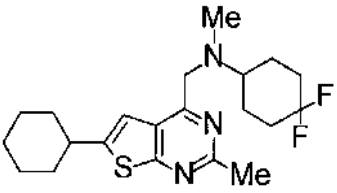
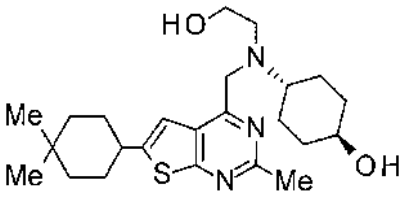
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej149 /HCl		Ej154	
Ej150 /FUM		Ej155	
Ej151 /FUM		Ej156	
Ej152		Ej157	
Ej153 /HCl		Ej158	

[Tabla 35]

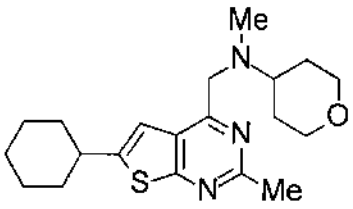
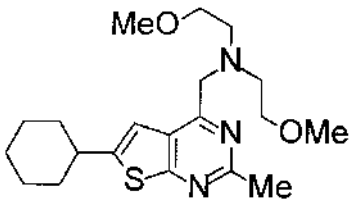
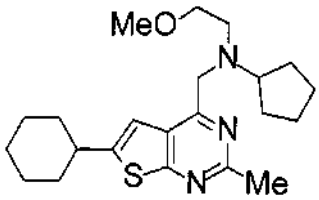
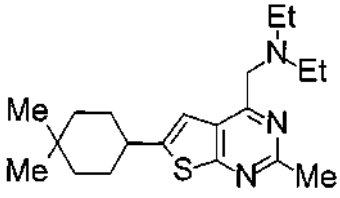
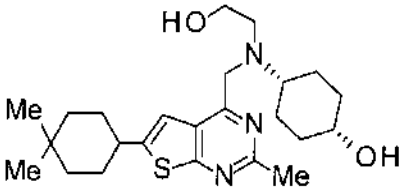
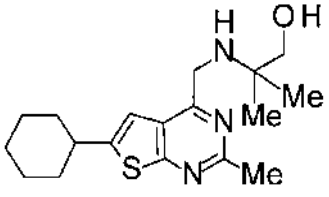
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej159 Quiral		Ej164 /HCl	
Ej160		Ej165 /HCl	
Ej161 /FUM Quiral		Ej166 /HCl	
Ej162 /FUM		Ej167 /HCl	
Ej163		Ej168	

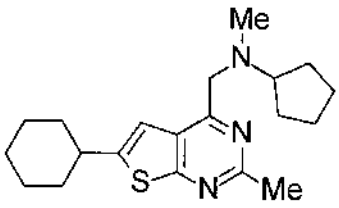
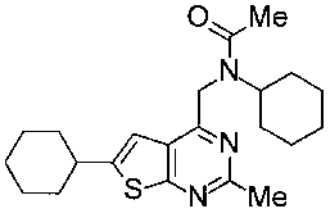
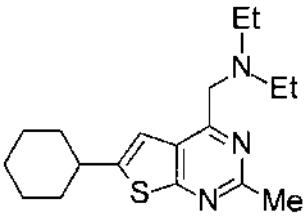
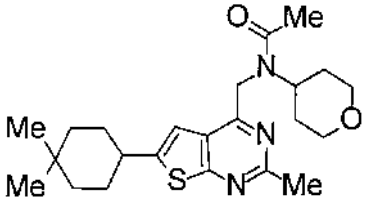
[Tabla 36]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej169		Ej174 /HCl	

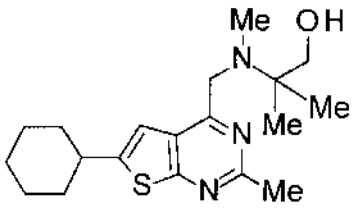
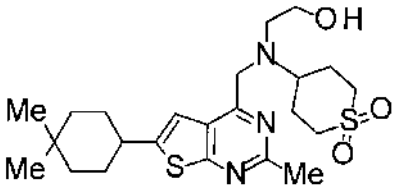
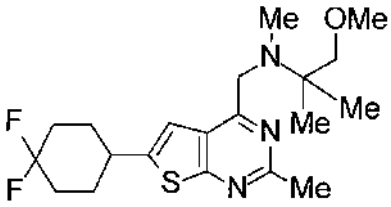
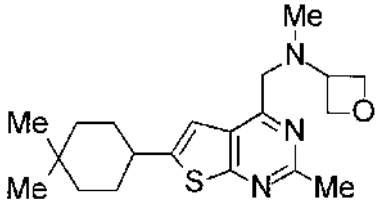
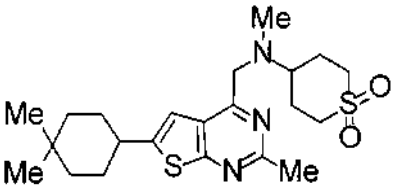
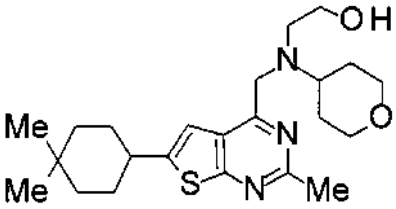
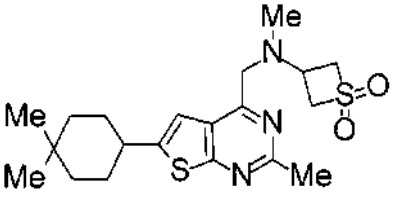
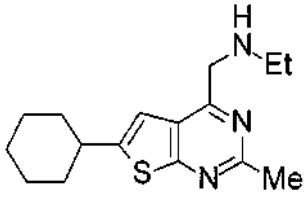
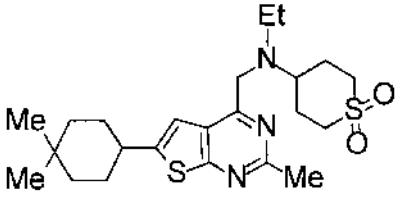
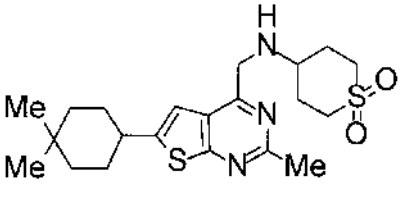
Ej170		Ej175 /HCl	
Ej171 /HCl		Ej176 /HCl	
Ej172 /HCl		Ej177 /HCl	
Ej173 /HCl		Ej178 /HCl	

[Tabla 37]

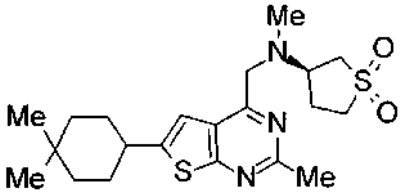
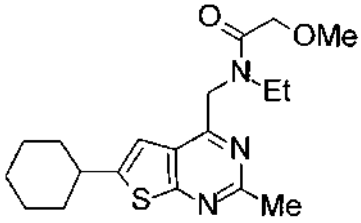
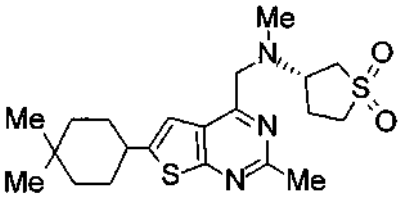
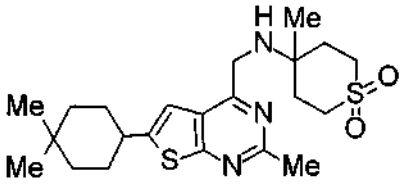
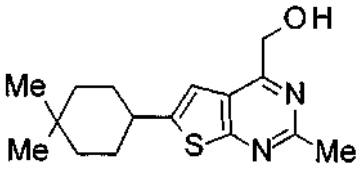
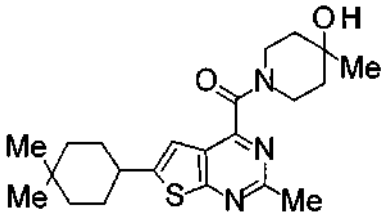
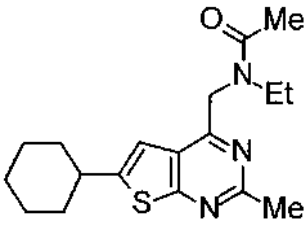
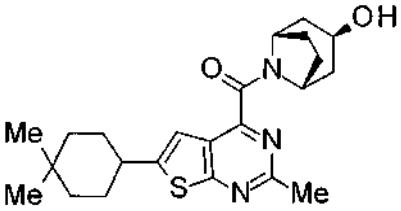
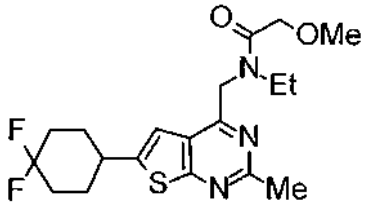
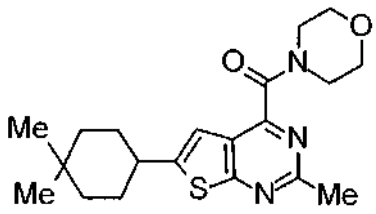
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej179 /HCl		Ej184 /HCl	
Ej180 /HCl		Ej185 /HCl	
Ej181 /HCl		Ej186	

Ej182 /HCl		Ej187	
Ej183 /HCl		Ej188	

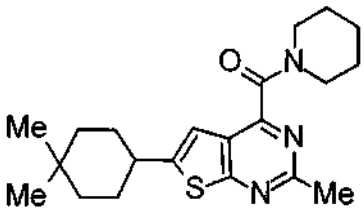
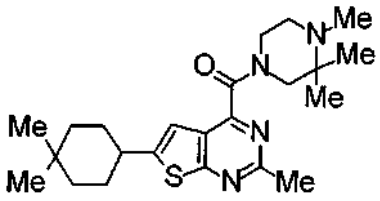
[Tabla 38]

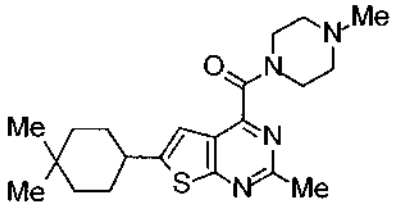
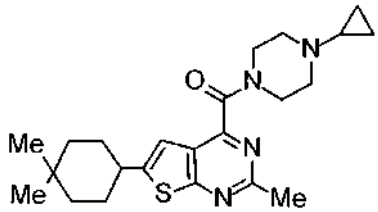
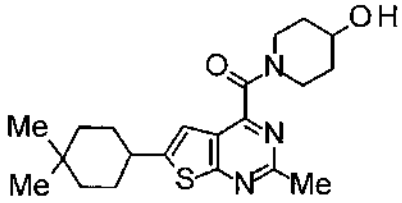
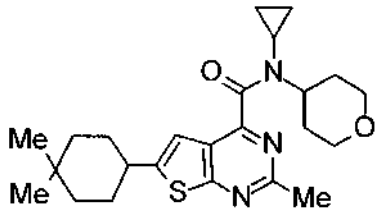
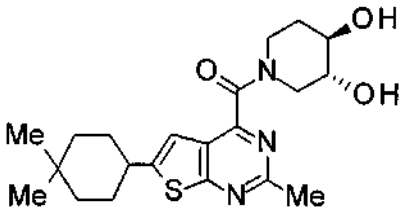
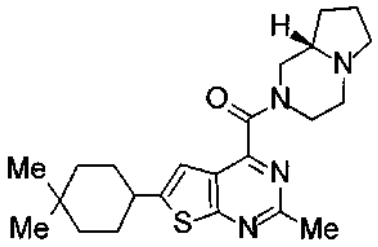
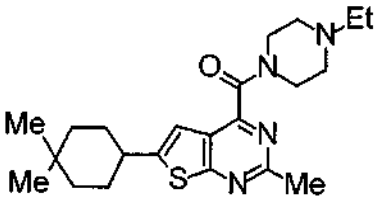
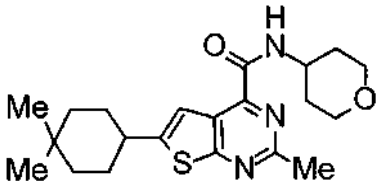
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej189		Ej194	
Ej190 /FUM		Ej195	
Ej191 /HCl		Ej196	
Ej192 /HCl		Ej197 /HCl	
Ej193 /HCl		Ej198 /HCl	

[Tabla 39]

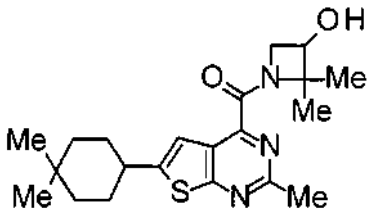
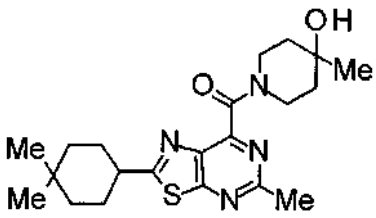
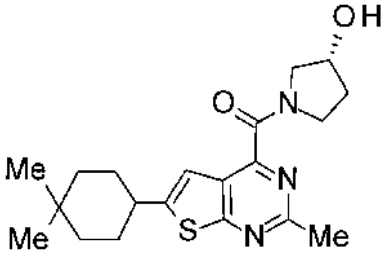
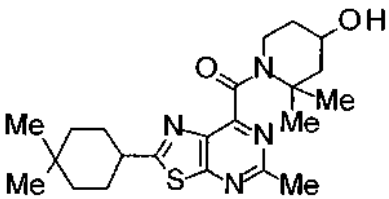
N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej199/HCl Quiral		Ej204	
Ej200/HCl Quiral		Ej205/HCl	
Ej201		Ej206	
Ej202		Ej207	
Ej203		Ej208	

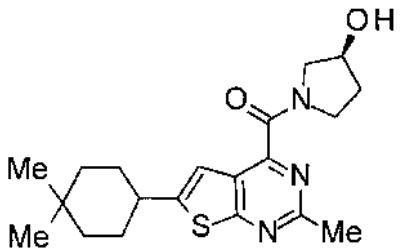
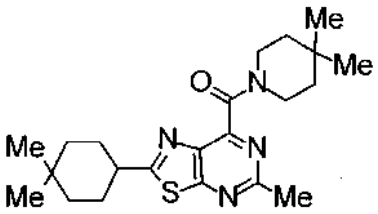
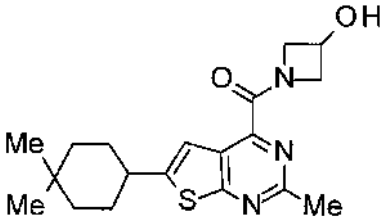
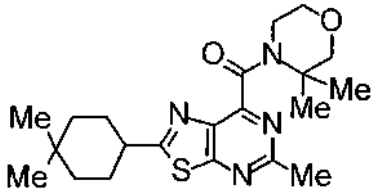
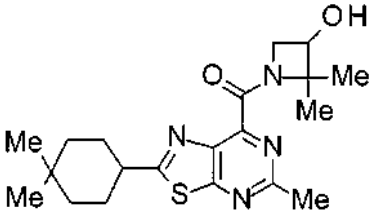
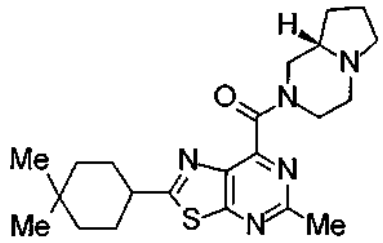
[Tabla 40]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej209		Ej214	

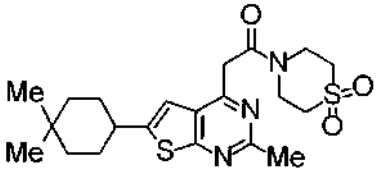
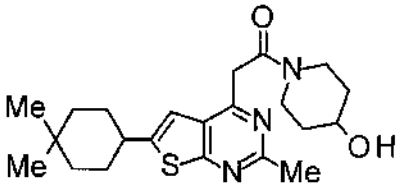
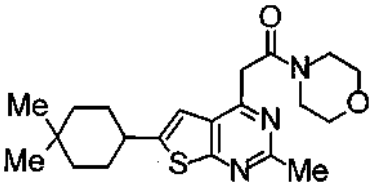
Ej210		Ej215	
Ej211		Ej216	
Ej212		Ej217 Quiral	
Ej213		Ej218	

[Tabla 41]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej219		Ej224	
Ej220 Quiral		Ej225	

Ej221 Quiral		Ej226	
Ej222		Ej227	
Ej223		Ej228 Quiral	

[Tabla 42]

N.º /Inf	Str	N.º /Inf	Str
Ej229		Ej231	
Ej230			

[Tabla 43]

N.º	Ref	Datos
Pr1	Ej1	ESI+: 418
Pr1-1	Ej1	ESI+: 360
Pr1-2	Ej1	ESI+: 360
Pr1-3	Ej1	
Pr1-4	Ej1	ESI+: 358
Pr1-5	Ej1	ESI+: 388
Pr1-6	Ej1	ESI+: 388

Pr1-7	Ej1	ESI+: 372
Pr1-8	Ej1	ESI+: 344
Pr1-9	Ej1	ESI+: 384
Pr1-10	Ej1	ESI+: 386
Pr1-11	Ej1	ESI+: 386
Pr1-12	Ej1	ESI+: 418
Pr1-13	Ej1	ESI+: 388
Pr1-14	Ej1	ESI+: 402
Pr1-15	Ej1	ESI+: 360
Pr1-16	Ej1	ESI+: 361

[Tabla 44]

N.º	Ref	Datos
Pr1-17	Ej1	ESI+: 361
Pr1-18	Ej1	ESI+: 346
Pr2	Pr34	
Pr2-1	Pr34	ESI+: 487
Pr2-2	Pr34	ESI+: 392
Pr2-3	Pr34	ESI+: 488
Pr2-4	Pr34	ESI+: 472
Pr3	Pr3	ESI+: 277
Pr3-1	Pr3	ESI+: 285
Pr4	Pr4	ESI+: 267
Pr4-1	Pr4-1	ESI+: 295
Pr4-2	Pr4	ESI +: 263, 265
Pr4-3	Pr4	EI: 218, 220
Pr4-4	Pr4	ESI+:303, 305
Pr4-5	Pr4	ESI+: 303
Pr4-6	Pr4-6	ESI+: 296, 298
Pr4-7	Pr4	ESI+: 268, 270
Pr4-8	Pr4	ESI+: 320
Pr4-9	Pr4-6	ESI+: 336.338
Pr4-10	Pr4-6	ESI+: 282, 284
Pr5	Pr5	ESI+: 286
Pr5-1	Pr5	ESI+: 294
Pr6	Pr6	ESI+: 305
Pr6-1	Pr6-1	ESI+: 333
Pr6-2	Pr6	ESI+: 301, 303
Pr6-3	Pr6	ESI+: 341
Pr6-4	Pr6	ESI+: 341
Pr7	Pr7	ESI+: 263
Pr7-1	Pr7-1	ESI+: 291
Pr7-2	Pr7	ESI+: 259, 261

Pr7-3	Pr7	ESI+: 299
Pr7-4	Pr7	APCI/ESI+: 299
Pr8	Pr8	ESI+: 369

[Tabla 45]

N.º	Ref	Datos
Pr8-1	Pr8	ESI+: 341
Pr8-2	Pr8	
Pr8-3	Pr8	
Pr8-4	Pr8	
Pr8-5	Pr8	ESI+: 377
Pr8-6	Pr8-7	ESI+: 356
Pr8-7	Pr8-7	ESI+: 370
Pr8-8	Pr8	
Pr8-9	Pr8-7	ESI+: 342
Pr8-10	Pr8-7	ESI+: 410
Pr9	Pr9	ESI+: 278
Pr9-1	Pr9	ESI+: 250
Pr9-2	Pr9	ESI+: 302
Pr9-3	Pr9	ESI+: 318
Pr9-4	Pr9	ESI+: 264
Pr10	Pr10	ESI+: 396
Pr10-1	Pr10	ESI+: 368
Pr10-2	Pr10	ESI+: 420
Pr10-3	Pr10	ESI+: 436
Pr10-4	Pr10	ESI+: 382
Pr11	Pr11	ESI+: 292
Pr11-1	Pr11	ESI+: 264
Pr11-2	Pr11	ESI+: 278
Pr11-3	Pr11	ESI+: 332
Pr12	Pr12	ESI+: 249
Pr12-1	Pr12	ESI+: 285
Pr13	Pr13	ESI+: 281, 283
Pr14	Pr14	ESI+: 303
Pr14-1	Pr14	ESI+: 331
Pr15	Pr15	ESI+: 387
Pr15-1	Pr15-1	ESI+: 372
Pr15-2	Pr15-1	ESI+: 388
Pr16	Pr16	ESI+: 275

[Tabla 46]

N.º	Ref	Datos
Pr16-1	Pr16	ESI+: 303

Pr17	Pr17	ESI+: 277
Pr17-1	Pr17	ESI+: 305
Pr17-2	Pr17	ESI+: 305
Pr18	Pr18	ESI+: 305
Pr18-1	Pr18	ESI+: 316
Pr19	Pr19	ESI+: 306
Pr20	Pr20	
Pr21	Ej112	ESI+: 461
Pr22	Pr22	ESI+: 259, 261
Pr23	Pr23	ESI+: 201, 203
Pr24	Pr24	ESI+: 258
Pr24-1	Pr24	ESI+: 294
Pr24-2	Pr24	ESI+: 254, 256
Pr25	Pr25	ESI+: 508
Pr25-1	Pr25	APCI/ESI+: 460
Pr25-2	Pr25	ESI+: 474
Pr26	Pr8:Ej1	ESI+: 376, 378
Pr26-1	Pr8:Ej1	ESI+: 362
Pr27	Pr15	ESI+: 371
Pr28	Pr28	ESI+: 404
Pr29	Ej1	APCI/ESI+: 344
Pr30	Ej85	ESI+: 384
Pr30-1	Ej85	ESI+: 388
Pr30-2	Ej85	ESI+: 388
Pr31	Pr31	ESI+: 372
Pr31-1	Pr31	ESI+: 374
Pr31-2	Pr31	ESI+: 388
Pr31-3	Pr31	ESI+: 394
Pr31-4	Pr31	ESI+: 388
Pr32	Pr32	ESI+: 416
Pr32-1	Pr32	ESI+: 402
Pr32-2	Pr32	ESI+: 432

[Tabla 47]

N.º	Ref	Datos
Pr32-3	Pr32	ESI+: 432
Pr33	Pr33	ESI+: 330
Pr33-1	Pr33	ESI+: 358
Pr33-2	Pr33	ESI+: 358
Pr34	Pr34	ESI+: 344
Pr34-1	Pr34	ESI+: 360
Pr34-2	Pr34	ESI+: 374
Pr34-3	Pr34	ESI+: 380

Pr34-4	Pr34	APCI/ESI+: 404
Pr34-5	Pr34	ESI+: 358
Pr34-6	Pr34	ESI+: 374
Pr34-7	Pr34	ESI+: 346
Pr35	Ej130	ESI+: 326
Pr36	Ej198	ESI+: 394
Pr37	Pr37	ESI+: 253
Pr37-1	Pr37	ESI+: 261
Pr37-2	Pr37	ESI+: 225
Pr38	Pr38	ESI+: 295
Pr39	Pr39	ESI+: 303
Pr40	Pr40	ESI+: 316, 318
Pr40-1	Pr40	ESI+: 1288, 290
Pr40-2	Pr40	ESI+: 356, 358
Pr40-3	Pr40	ESI-: 300, 302
Pr41	Pr41	ESI+: 340
Pr42	Pr42	
Pr42-1	Pr42	ESI+: 330
Pr43	Pr43	CI+:155
Pr44	Pr44	ESI+: 216
Pr45	Pr45	ESI+: 222
Pr46	Pr46	ESI+: 127
Pr47	Pr47	ESI+: 132

[Tabla 48]

N.º	Ref	Datos
Pr48	Pr48	ESI+: 254
Pr49	Pr49	RMN ($CDCl_3$): 4,20 (1H, dd, J=6,8, 6,8 Hz), 3,64 (1H, dd, J=6.6,8, 8,9 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 6,8, 8,9 Hz), 1,30 (3H, s), 1,27 (3H /S)
Pr50	Pr50	
Pr51	Pr51	ESI+: 222
Pr52	Pr52	ESI+: 132

[Tabla 49]

N.º	Ref	Datos
Ej1	Ej1	ESI+: 380
Ej2	Ej2	ESI+: 408 RMN (DMSO-d_6):7,56 (1H, d, J=1,1 Hz), 4,03 (2H, s), 3,18-3,07 (4H, m), 3,04-2,97 (4H, m), 2,93-2,85 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,71-1,59 (2H, m), 1,53-1,44 (2H, m), 1,42-1,30 (2H, m), 0,95 (6H, s)
Ej3,	Ej1	ESI+: 360
Ej4	Ej1	ESI+: 404
Ej5	Ej1	ESI+: 390

Ej6	Ej1	ESI+: 414
Ej7	Ej1	ESI+: 418
Ej8	Ej1	ESI+: 420
Ej9	Ej1	ESI+: 422
Ej10	Ej1	ESI+: 420
Ej11	Ej1	ESI+: 360
Ej12	Ej1	ESI+: 442
Ej13	Ej1	ESI+: 375
Ej14	Ej1	ESI+: 389
Ej15	Ej1	ESI+: 403
Ej16	Ej1	ESI+: 389
Ej17	Ej1	ESI+: 389
Ej18	Ej1	ESI+: 401

[Tabla 50]

N.º	Ref	Datos
Ej19	Ej1	ESI+: 391
Ej20	Ej1	ESI+: 405 RMN (DMSO-d6): 4,45 (1H, d, J=4,0 Hz), 4,15 (1H, s), 4,00 (2H, s), 3,21-3,15 (1H, m), 3,13-3,05 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,70-2,64 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,30-2,21(1H, m), 2,07 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,03-1,94 (2H, m), 1,83-1,65 (3H, m), 1,53-1,28 (5H, m), 1,02 (3H, s), 0,96 (3H, s), 0,94 (3H, s)
Ej21	Ej1	ESI+: 433
Ej22	Ej1	ESI+: 415
Ej23	Ej1	ESI+: 375
Ej24	Ej1	ESI+: 403
Ej25	Ej1	ESI+: 421
Ej26	Ej1	ESI+: 395
Ej27	Ej1	ESI+: 429
Ej28	Ej1	ESI+: 361
Ej29	Ej1	ESI+: 333
Ej30	Ej1	ESI+: 443
Ej31	Ej31	ESI+: 390 RMN (DMSO-d_6):7,56 (1H, d, J = 1,1 Hz), 4,67 (2H, t, J=4,4 Hz), 3,85 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,78 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,25-3,08 (2H, m), 2,91-2,75 (2H, m), 2,74-2,67 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,07 (1H, td, J = 11,6, 2,4 Hz), 1,95-1,85 (3H, m), 1,77-1,58 (3H, m), 1,51-1,44 (21-1, m), 1,41-1,31 (3H, m), 0,95 (31-1, s), 0,94 (3H, s)
Ex31-1	Ej31	ESI+: 390
Ej32	Ej31	ESI+: 391 RMN ($CDCl_3$): 4,19 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,68-3,60 (1H, m), 3,56-3,48 (1H, m), 3,15-3,08 (1H, m), 3,04-2,92 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,62 (1H, s a), 2,47-2,36 (1H, m), 2,36-2,28 (1H, m), 2,07-1,97 (3H, m), 1,89 (1H, s a), 1,88-1,75 (2H, m), 1,74-1,62 (1H, m), 1,6-1,5 (2H, m), 1,43-1,32 (2H, m), 0,99 (6H, s)
Ex32-1	Ej31	ESI+: 391
Ej33	Ej33	ESI+: 360
Ej34	Ej33	ESI+: 360

[Tabla 51]

N.º	Ref	Datos
Ej35	Ej33	ESI+: 346
Ej36	Ej33	ESI+: 346
Ej37	Ej33	ESI+: 358
Ej38	Ej33	ESI+: 358
Ej39	Ej33	ESI+: 388
Ej40	Ej33	ESI+: 388
Ej41	Ej33	ESI+: 372
Ej42	Ej33	ESI+: 344
Ej43	Ej33	ESI+: 384
Ej44	Ej33	ESI+: 386
Ej45	Ej33	ESI+: 386
Ej46	Ej33	ESI+: 418
Ej47	Ej33	ESI+: 388 RMN (DMSO-d_6): 10,1 (1H, s a), 7,55 (11-1, d, J = 1,1 Hz), 4,83 (2H, s a), 4,08 -3,58 (2H, m), 3,46-3,20 (3H, m), 2,93-2,82 (1H, m), 2,76 (3H, s), 1,96-1,82 (4H, m), 1,73-1,61 (4H, m), 1,53-1,45 (2H, m), 1,43-1,33 (2H, m), 1,30-1,16 (3H, m), 0,96 (3H, s), 0,95 (3H, s)
Ej48	Ej33	ESI+: 402
Ej49	Ej33	ESI+: 360
Ej50	Ej33	ESI+: 418
Ej51	Ej33	ESI+: 392
Ej52	Ej52	ESI+: 374 RMN (DMSO-d_6):10,41 (1H, s a), 7,57 (1H, s), 5,25-4,95 (1H, s a), 4,80 (2H, s a), 4,04-3,04 (5H, m), 2,94-2,80 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,08-1,87 (4H, m), 1,82-1,60 (4H, m), 1,54-1,44 (2H, m), 1,44-1,31 (2H, m), 0,96 (3H, s), 0,95 (3H, s)
Ej53	Ej52	ESI+: 330
Ej54	Ej52	ESI+: 390
Ej55	Ej198	ESI+: 394
Ej56	Ej198	ESI+: 356
Ej57	Ej52	ESI+: 346
Ej58	Ej52	ESI+: 366
Ej59	Ej52	ESI+: 330
Ej60	Ej52	ESI+: 330
Ej61	Ej52	ESI+: 408
Ej62	Ej52	ESI+: 360

[Tabla 52]

N.º	Ref	Datos
Ej63	Ej52	ESI+: 402
Ej64	Ej52	ESI+: 332 RMN (DMSO-d_6): 11,19 (1H, s a), 7,54 (1H, d, J=1,1 Hz), 4,85 (2H, s a), 3,91 (4H, s a), 3,64-3,25 (4H, s a), 3,01-2,89 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,12-2,03 (2H, m), 1,86-1,76 (2H, m), 1,76-1,67 (1H, m), 1,55-1,35 (4H, m), 1,32-1,20 (1H, m)
Ej65	Ej52	ESI+: 359

Ej66	Ej52	ESI+: 364
Ej67	Ej52	ESI+: 365
Ej68	Ej52	ESI+: 378
Ej69	Ej52	ESI+: 379
Ej70	Ej52	ESI+: 368
Ej71	Ej52	ESI+: 368
Ej72	Ej52	ESI+: 374
Ej73	Ej52	ESI+: 374
Ej74	Ej52	ESI+: 376
Ej75	Ej52	ESI+: 356
Ej76	Ej52	ESI+: 392
Ej77	Ej52	ESI+: 384
Ej78	Ej52	ESI+: 360
Ej79	Ej52	ESI+: 388
Ej80	Ej52	ESI+: 422
Ej81	Ej52	ESI+: 346
Ej82	Ej52	ESI+: 396
Ej83	Ej52	ESI+: 396
Ej84	Ej52	ESI+: 405
Ej85	Ej85	ESI+: 376
Ej86	Pr8+Ej85	ESI+: 371
Ej87	Ej85	ESI+: 409
Ej88	Ej85	ESI+: 419
Ej89	Ej85	ESI+: 391
Ej90	Ej85	ESI+: 391
Ej91	Ej85	ESI+: 405
Ej92	Ej85	ESI+: 445
Ej93	Ej85	ESI+: 377

[Tabla 53]

N.º	Ref	Datos
Ej94	Ej85	ESI+: 431
Ej95	Ej85	ESI+: 395
Ej96	Ej96	ESI+: 388
Ej97	Pr8+Ej96	ESI+: 396
Ej98	Ej96	ESI+: 366
Ej99	Pr8+Ej96	ESI+: 396
Ej100	Ej96	ESI+: 422
Ej101	Ej96	ESI+: 390
Ej102	Ej96	ESI+: 390

Ej103	Ej96	ESI+: 372
Ej104	Ej96	ESI+: 404
Ej105	Ej105	ESI+: 385
Ej106	Ej106	ESI+: 346
Ej107	Ej107	ESI+: 385
Ej108	Ej108	ESI+: 406
Ej109	Ej109	ESI+: 376
Ej110	Ej109	ESI+: 376
Ej111	Ej109	ESI+: 360
Ej112	Ej112	APCI/ESI+: 344
Ej113	Ej112	ESI+: 346
Ej114	Ej112	APCI/ESI+: 330
Ej115	Ej112	ESI+: 370
Ej116	Ej116	ESI+: 348
Ej117	Ej116	ESI+: 346
Ej118	Ej116	ESI+: 374
Ej119	Ej116	ESI+: 374
Ej120	Ej116	ESI+: 388
Ej121	Ej116	ESI+: 372
Ej122	Ej116	ESI+: 373
Ej123	Ej116	ESI+: 389
Ej124	Ej116	ESI+: 415
Ej125	Ej116	ESI+: 376
Ej126	Ej126	ESI+: 372
Ej127	Ej126	ESI+: 404
Ej128	Ej126	ESI+: 391

[Tabla 54]

N.º	Ref	Datos
Ej129	Pr33	ESI+: 358
Ej130	Ej130	ESI+: 344
Ej131	Ej130	ESI+: 376
Ej132	Ej130	ESI+: 360
Ej133	Ej130	ESI+: 360
Ej134	Ej134	ESI+: 346
Ej135	Ej134	ESI+: 346
Ej136	Ej134	ESI+: 360
Ej137	Ej134	ESI+: 360
Ej138	Ej134	ESI+: 332
Ej139	Ej134	ESI+: 332

Ej140	Pr8:Pr34	ESI+: 362
Ej141	Pr8:Pr34	ESI+: 362
Ej142	Pr34	ESI+: 402
Ej143	Pr34	ESI+: 392
Ej144	Pr34	ESI+: 392
Ej145	Pr34	ESI+: 393
Ej146	Ej198	ESI+: 402
Ej147	Ej198	ESI+: 400
Ej148	Ej198	ESI+: 348
Ej149	Ej198	ESI+: 355
Ej150	Ej150	ESI+: 374
Ej151	Ej150	ESI+: 401
Ej152	Ej152	ESI+: 360
Ej153	Ej153	ESI+: 429
Ej154	Ej153	ESI+: 413
Ej155	Ej155	ESI+: 445
Ej156	Ej155	ESI+: 429
Ej157	Ej155	ESI+: 438
Ej158	Ej155	ESI+: 446
Ej159	Ej155	ESI+: 430
Ej1βO,	Ej155	ESI+: 455
Ej161	Ej161	ESI+: 361
Ej162	Ej161	ESI+: 361
Ej163	Ej163	ESI+: 371
Ej164	Pr13 + Ej52	ESI+: 384

[Tabla 55]

N.º	Ref	Datos
Ej165	Pr13+Ej52	ESI+: 402
Ej166	Pr13 + Ej52	ESI+: 368
Ej167	Pr13 + Ej52	ESI+: 402
Ej168	Ej1	ESI+: 388
Ej169	Ej1	ESI+: 414
Ej170	Ej1	ESI+: 332
Ej171	Ej33	ESI+: 358
Ej172	Ej33	ESI+: 372
Ej173	Ej33	ESI+: 394
Ej174	Ej33	ESI+: 388
Ej175	Ej33	ESI+: 374
Ej176	Ej33	ESI+: 416
Ej177	Ej33	ESI+: 402
Ej178	Ej33	ESI+: 432

Ej179	Ej33	ESI+: 360
Ej180	Ej33	ESI+: 388
Ej181	Ej33	ESI+: 432
Ej182	Ej33	ESI+: 344
Ej183	Ej52	ESI+: 318
Ej184	Ej130	ESI+: 378
Ej185	Ej52	ESI+: 346
Ej186	Pr8+Ej85	ESI+: 334
Ej187	Ej187	APCI/ESI+: 386
Ej188	Ej188	ESI+: 416
Ej189	Ej190	ESI+: 348
Ej190	Ej190	ESI+: 398
Ej191	Ej191	ESI+: 436
Ej192	Ej191	ESI+: 408
Ej193	Ej191	ESI+: 450
Ej194	Ej191	ESI+: 466
Ej195	Ej191	ESI+: 360
Ej196	Ej196	ESI+: 418
Ej197	Ej130	ESI+: 290
Ej198	Ej198	ESI+: 422
Ej199	Ej198	ESI+: 422
Ej200	Ej198	ESI+: 422

[Tabla 56]

N.º	Ref	Datos
Ej201	Pr7-1	ESI+: 291
Ej202	Ej187	ESI+: 332
Ej203	Ej187	ESI+: 398
Ej204	Ej187	ESI+: 362
Ej205	Ej205	ESI+: 436
Ej206	Ej206	ESI+: 402
Ej207	Ej206	ESI+: 414
Ej208	Ej206	ESI+: 374
Ej209	Ej206	ESI+: 372
Ej210	Ej206	ESI+: 387 RMN (DMSO-d_6):7,11 (1H, d, 1,1 Hz), 3,74-3,67 (2H, m), 3,29-3,24 (2H, m), 2,94-2,84 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,46-2,40 (2H, m), 2,27-2,22 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,92-1,84 (2H, m), 1,71-1,58 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m), 1,40-1,29 (2H, m), 0,94 (6H, s)
Ej211	Ej206	ESI+: 388
Ej212	Ej206	ESI+: 404
Ej213	Ej206	ESI+: 401
Ej214	Ej206	ESI+: 415
Ej215	Ej206	ESI+: 413
Ej216	Ej206	ESI+: 428

Ej217	Ej206	ESI+: 413
Ej218	Ej206	ESI+: 388
Ej219	Ej206	ESI+: 388
Ej220	Ej206	ESI+: 374
Ej221	Ej206	ESI+: 374
Ej222	Ej206	ESI+: 360
Ej223	Ej206	ESI+: 389
Ej224	Ej206	ESI+: 403
Ej225	Ej206	ESI+: 417
Ej226	Ej206	ESI+: 401
Ej227	Ej206	ESI+: 403
Ej228	Ej206	ESI+: 414
Ej229	Ej229	ESI+: 436
Ej230	Ej229	ESI+: 388
Ej231	Ej229	ESI+: 402

Aplicabilidad industrial

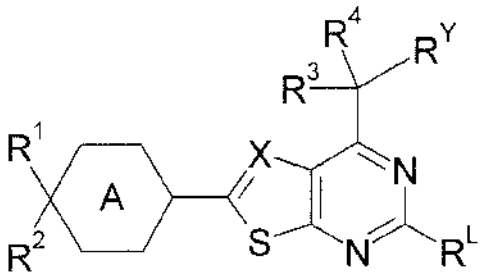
El compuesto de la presente invención es un PAM de un receptor $GABA_B$ y puede usarse como agente para prevenir y/o tratar la esquizofrenia, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

Además, basándose en el conocimiento obtenido mediante la presente invención, el PAM del receptor $GABA_B$ puede usarse como fármaco para prevenir y/o tratar la esquizofrenia, el deterioro cognitivo, el síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, la espasticidad, trastornos de la ansiedad, la adicción a sustancias, el dolor, la fibromialgia, la enfermedad de Charcot Marie Tooth o similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:

[Quím. 20]

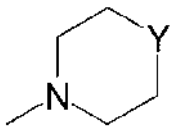


(I)

(en la fórmula,

X es CH,
R^1 es alquilo C_{1-6},
R^2 es alquilo C_{1-6},
en donde R^1 y R^2 pueden formar un cicloalcano junto con los átomos de carbono a los que están unidos,
R^3 es -H,
R^4 es -H,
el anillo A es un anillo ciclohexano,
R^Y es $-NR^AR^B$,
R^A y R^B forman un amino cíclico que puede estar sustituido, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,
en donde el amino cíclico es un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

[Quím. 21]

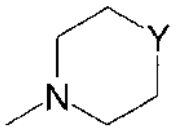


(III)

Y es NH, O, S, $S(=O)_2$, o CH_2, y
R^L es alquilo C_{1-6}).

2. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R^Y es $-NR^AR^B$,
R^A y R^B forman un amino cíclico que puede estar sustituido con R^0, junto con un átomo de nitrógeno al cual están unidos,
en donde el amino cíclico es un grupo representado por la siguiente fórmula (III):

[Quím. 22]



(III)

y
R^0 es un grupo seleccionado entre el siguiente grupo Z:
Grupo Z:

(1) =O,
(2) -OH,
(3) -O-alquilo C_{1-6},

(4) halógeno,
(5) -CN,
(6) alquilo C_{1-6},
(7) haloalquilo C_{1-6},
(8) alquileno C_{1-6}-OH,
(9) alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6},
(10) -C(=O)-alquilo C_{1-6},
(11) -C(=O)-alquileno C_{1-6}-OH,
(12) -C(=O)-alquileno C_{1-6}-CN y
(13) cicloalquilo.

3. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el grupo seleccionado entre el grupo Z es un grupo seleccionado entre:
Grupo Z1:

(1) -OH,
(2) alquilo C_{1-6} y
(3) -C(=O)-alquileno C_{1-6}-OH.

4. El compuesto o sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es O, S o S $(=O)_2$.

5. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^L es CH_3.

6. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan entre el siguiente grupo de compuestos:

6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina,
trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol,
1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-4-ol,
6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metil-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina,
6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina y
1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-2,2-dimetilpiperidin-4-ol.

7. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(1,1-dioxo-lλ^6-tiomorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina.

8. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es trans-1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-3,4-diol.

9. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es 1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}piperidin-4-ol.

10. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es 6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metil-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)tieno[2,3-d]pirimidina.

11. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es 6-(4,4-dimetilciclohexil)-4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina.

12. El compuesto o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, que es 1-{[6-(4,4-dimetilciclohexil)-2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il]metil}-2,2-dimetilpiperidin-4-ol.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que es un modulador alostérico positivo del receptor $GABA_B$.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, SIAC, deterioro cognitivo, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, espasticidad, trastornos de la ansiedad, adicción a sustancias, dolor, fibromialgia o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

16. Uso del compuesto o un sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, SIAC, deterioro cognitivo, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, espasticidad, trastornos de la ansiedad, adicción a sustancias, dolor, fibromialgia y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

17. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, SIAC, deterioro cognitivo, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, espasticidad, trastornos de la ansiedad, adicción a sustancias, dolor, fibromialgia y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.