Industria y Co
SUPERINTEND

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-004620- -00000-0000
Fecha: 2012-01-13 12:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE PIRAZINOOXAZEPINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

115198-Imprenta Nacional de Colombia-2011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-004620- -00000-0000
Fecha: 2012-01-13 12:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón

Domicilio: Osaka, Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Shigekasu SASAKI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón

2. **Tomokazu KUSUMOTO**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón

3. **Izumi NOMURA**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón

4. **Hironobu MAEZAKI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa,
Kanagawa 251-0012,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/060408 Fecha: 14 de junio de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/147226 A1 Fecha: 23 de diciembre de 2010

6 Título (54)

DERIVADOS DE PIRAZINOOXAZEPINA

7 Clasificación Internacional (51) A61P 13/002

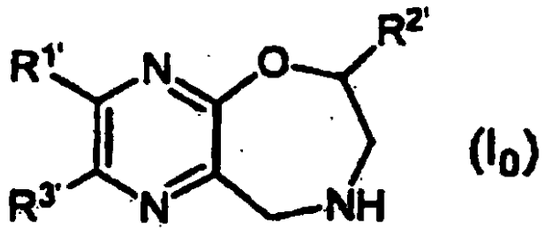
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	JP	15 de junio de 2009	2009-142673

9 **Comprobante de pago No.:** 12-001900 **Fecha:** 06 de enero de 2012
Comprobante de pago No.: 12-000262 **Fecha:** 02 de enero de 2012

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 590.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $300.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/147226 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I$_0$)

F

(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/147226 A1

   Descripción:

   Páginas 331 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 20

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72–35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

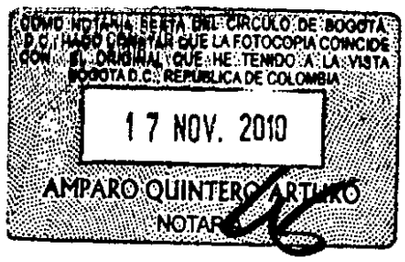
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso–administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72–35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–named attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) [illegible] above matters they may substitute [illegible], admit

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-179 (MINUTA 12.1.1.2.5)

NOTARIA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO [illegible] TERO ARTURO
NOTARIA


NOTARIA BOGOTA D.C.
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

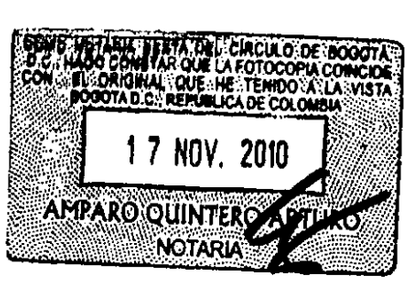
en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

NOTARIA ... DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO ... ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS


DE BOGOTA D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

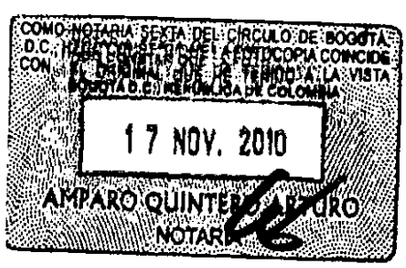
10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

SOMO NOTARIA SESTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA




COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL DOCUMENTO QUE SE TUVO A LA VISTA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA
3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**
6. DEC. 17. 2004
7. by **the Ministry of Foreign Affairs**
8. No. 04149
9. Seal/stamp:
10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CERTIFICO QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE FUE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

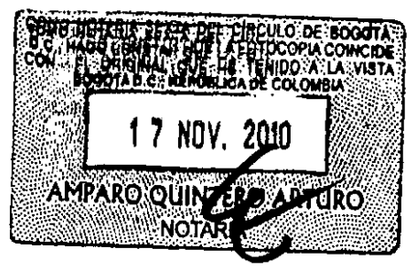
大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

CONSUL NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO


DOCE NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~5412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

SEXTA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

149

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD EL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
ERIORES

085749

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16年12 月14 日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

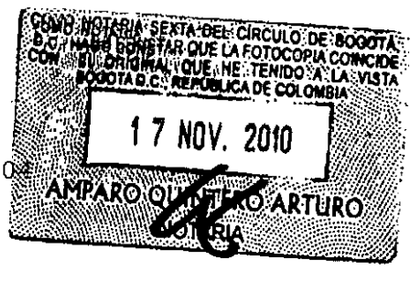
Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 200



10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCUITO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) ...

Diego Fernando

CONCUERDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(LLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 08 FEB 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

MRE
DIRECCION DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego
LA FIRMA ANTERIOR CORRESPONDE A EL
DOCUMENTO DESCRITO EN LA
LAS FUNCIONES INDICADAS

UNA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

17 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO MATURO
NOTARIA

15

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5413~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el [illegible])

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

CONSULADO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
EL PRESENTE ESCRITO QUE LA FOTOCOPIA ANTECEDE
CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HA SIDO TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

3

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando Lopez

COMPARECIO(O) LA PERSONA(S) ANTES CITADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA,

08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

08 -8 P 2:39

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

3133911

Diego Vargas
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

17 NOV. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
DESPACHO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi **AMPARO QUINTERO ARTURO,**
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Emilio Torres Villegas y Luz Clemencia Gómez de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438019 de Bta. y T.P. 31924
35563 de Bta. y T.P. 23585

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Torres
Luz Clemencia Gómez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
CON EL ORIGINAL QUE LE FUE PRESENTADO A LA VISTA
17 NOV. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 December 2010 (23.12.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/147226 A1

(51) International Patent Classification:
A61P 13/02 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2010/060408

(22) International Filing Date:
14 June 2010 (14.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2009-142673 15 June 2009 (15.06.2009) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SASAKI, Shigekazu** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **KUSUMOTO, Tomokazu** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **NOMURA, Izumi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP). **MAEZAKI, Hironobu** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

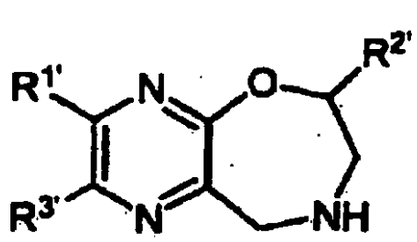
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: PYRAZINOOXAZEPINE DERIVATIVES



(I_0)

(57) Abstract: Provided is a compound having a serotonin 5-HT_{2c} receptor activating action, useful for lower urinary tract conditions, obesity and cancer. A compound represented by the formula (I_0): wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

WO 2010/147226 A1

127.950

Memoria descriptiva

DERIVADOS DE PIRAZINOOXAZEPINA

Campo técnico de la invención

[0001]

La presente invención se refiere a un derivado de pirazinooxazepina que tiene superior acción activadora del receptor de serotonina 5-HT_{2C} y es útil como agente para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos etc., y similares.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

El receptor 5-HT_{2C} de serotonina es uno de los receptores del transmisor biológico serotonina, que está distribuido principalmente en el sistema nervioso central y controla muchas funciones fisiológicas in vivo. Un ejemplo representativo es el control del apetito. Se ha demostrado en un estudio usando roedores que la estimulación del receptor 5-HT_{2C} de serotonina central disminuye el comportamiento alimenticio, que produce la reducción del peso corporal. Asimismo se ha informado que, también en los seres humanos,

la administración de un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} suprime el apetito y reduce el peso corporal (ver documento de no patente 1). Además, se ha demostrado en un estudio con ratas usando un activador del receptor de serotonina 5-HT_{2C} que la estimulación del receptor 5-HT_{2C} de serotonina central suprime los comportamientos relacionados con la depresión (ver documento de no patente 2), y también se ha informado que es efectivo para muchas enfermedades nerviosas centrales tales como ansiedad, etc. (ver documento de no patente 3). El receptor 5-HT_{2C} de serotonina también está altamente expresado en el núcleo parasimpático y las neuronas motoras de la médula espinal sacra, y se considera que controla las funciones nerviosas periféricas (ver documento de no patente 4). Se ha informado que cuando un activador del receptor 5-HT_{2C} de serotonina se administra a ratas, se induce la erección del pene (ver documento de no patente 5), y aumenta la resistencia de la uretra (ver documento de patente 1); todas estas acciones se atribuyen a la estimulación del receptor de 5-HT_{2C} de serotonina en la médula espinal sacra. Para los activadores del receptor 5-HT_{2C} de serotonina, son probables muchas aplicaciones clínicas, con expectativas particulares para los fármacos anti-

obesidad, anti-depresivos, fármacos anti-ansiedad, fármacos terapéuticos para la disfunción eréctil masculina, y fármacos terapéuticos para la incontinencia urinaria por estrés, y similares.

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

"Prolapso de órganos pélvicos" es una enfermedad en donde la pared anterior de la vagina, la pared posterior de la vagina, el útero, el muñón vaginal después de la histerectomía o la vejiga urinaria desciende y se proyecta más allá del orificio vaginal y además, el prolapso rectal se caracteriza por el síntoma de descenso y prominencia del área anal de la rectal. Además, cistocele y enterocele son enfermedades en donde la vejiga y el intestino delgado

descienden y se proyectan más allá del orificio vaginal (ver, por ejemplo, documento de no patente 6 y documento de no patente 7). Dicho descenso se vuelve evidente cuando la presión abdominal aumenta transitoriamente como resultado del esfuerzo o soporte de una carga pesada, y similares. Estas enfermedades son predominantes en mujeres, siendo el parto, el envejecimiento y la obesidad factores de riesgo conocidos, y una de sus causas sugeridas es el debilitamiento de los músculos del piso pélvico, tejido conectivo de fascias y perivisceral que soporta los órganos pélvicos que incluyen la vejiga y similares. Los músculos del piso pélvico son músculos esqueléticos que se unen con la pelvis de un modo tipo hamaca, que sirven constantemente para mantener alguna contracción y soportar los órganos de la pelvis desde abajo. En el prolapso de órganos pélvicos, prolapso rectal, cistocele y enterocele, se ha informado que los pesos del órgano son insoportables debido al debilitamiento de estos músculos del piso pélvico, lo que produce el descenso de los órganos pélvicos y el recto (ver, por ejemplo, documento de no patente 6 y documento de no patente 7); se considera que cuando la presión abdominal aumenta particularmente, el aumento de presión se hace insoportable y la protrusión se

hace más evidente. A la inversa, se ha informado que cuando la presión abdominal aumenta, la vejiga urinaria se comprime, reflejo por la vejiga urinaria - médula espinal - músculos del piso pélvico y la uretra hace que los músculos del piso pélvico y el esfínter uretral se contraigan para aumentar la presión interna de la uretra, por lo cual se evita la incontinencia urinaria (ver, por ejemplo, documento de no patente 8). De modo similar, después de un aumento de la presión abdominal, los músculos del piso pélvico se contraen en forma refleja para evitar no solo la incontinencia urinaria, sino también el descenso de los órganos pélvicos que incluyen la vejiga, intestino delgado (ver, por ejemplo, documento de patente 2). Cuando existe un trastorno en esta vía refleja o los músculos del piso pélvico, no se puede obtener suficiente contracción de los músculos del piso pélvico, y el sostén para los órganos pélvicos que incluyen vejiga, intestino delgado, es inadecuado. El prolapso de órganos es una enfermedad en donde los órganos del piso pélvico (aparato urinario, vejiga, útero, intestino delgado, rectal y similares) y similares se proyectan desde el orificio vaginal u orificio rectal al exterior debido a la resistencia contráctil insuficiente de los músculos del piso

pélvico. El prolapso de órganos incluye las formas del prolapso rectal, prolapso uterino, prolapso uretral, cistocele, enterocele y similares dependiendo de la clase del órgano proyectado.

Un compuesto heterocíclico condensado que tiene una acción activadora del receptor 5-HT_{2C} de serotonina es conocido (ver, por ejemplo, documentos de patente 3 y 4). Además, se sabe que los compuestos que se unen al receptor 5-HT_{2C} de serotonina son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés y similares (por ejemplo, ver documentos de patente 5 - 9).

Más aún, los compuestos heterocíclicos condensados tales como compuestos de benzodiazepina, compuestos de piridooxazepina y similares son también conocidos (ver, por ejemplo, documentos de patente 10 y 11).

[Antecedentes del arte]

[Documentos de patente]

[0003]

Documento de patente 1: WO04/096196

Documento de patente 2: WO07/132841

Documento de patente 3: WO02/040457

Documento de patente 4: WO08/108445

Documento de patente 5: WO02/083863

Documento de patente 6: WO03/097636

Documento de patente 7: WO04/000829

Documento de patente 8: WO04/000830

Documento de patente 9: WO02/008178

Documento de patente 10: WO04/067008

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

[Documentos de no patente]

[0004]

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

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

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

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

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

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

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

Documento de no patente 8: American Journal of Phisiology Renal Phisiology, 2004, vol. 287, p. F434-441

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

[0005]

Existe una necesidad de desarrollar un compuesto que posea una acción activadora del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, que sea útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento del síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos y similares, y tenga propiedades superiores en términos de selectividad del receptor, eficacia, duración de la acción, especificidad, toxicidad menor y similares.

[0006]

La presente invención tiene por objeto proveer un derivado de pirazinooxazepina que tiene una acción activadora del receptor 5-HT_{2C} de serotonina y similares, posee una estructura química diferente de los compuestos conocidos (que incluyen los compuestos mencionados anteriormente), y un agente que contiene el derivado de pirazinooxazepina para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades tales como un

síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos y similares.

Medios para resolver los problemas

[0007]

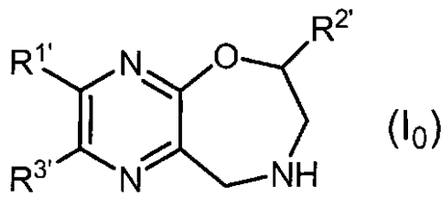
Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente, y hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I_0) o una de sus sales tiene una acción activadora del receptor 5-HT_{2C} de serotonina superior, y realizaron estudios adicionales, que dieron como resultado la realización de la presente invención.

[0008]

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (I_0)

[0009]



(I_0)

[0010]

en donde

$R^{1'}$ es

(1) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con

grupo(s) alquilo C_{1-6},

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}; y

$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

o una de sus sales [de aquí en adelante algunas veces denominado como compuesto (I_0)];

[2] el compuesto de los artículos anteriormente mencionados [1], en donde $R^{1'}$ es

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(8) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupos

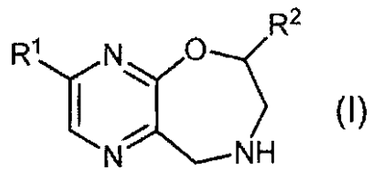
cicloalquilo C_{3-6},

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

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

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

[0011]



(I)

[0012]

en donde

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

y

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

o una de sus sales [de aquí en adelante algunas veces denominado como compuesto (I)];

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

o una de sus sales;

[5] el compuesto de los artículos anteriormente mencionados [3], en donde R^1 es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi y un grupo ciclopropilo; y

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

o una de sus sales;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[17] el medicamento de los artículos anteriormente mencionados [16], que es un activador del receptor 5-HT_{2C} de serotonina;

[18] el medicamento de los artículos anteriormente mencionados [16], que es un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad, y/o prolapso de órganos;

[19] un método para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad, y/o prolapso de órganos en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de los artículos anteriormente mencionados [1] - [14], o una de sus

sales, o uno de sus profármacos al mamífero;

[20] uso del compuesto de cualquiera de los artículos anteriormente mencionados [1] - [14], o una de sus sales, o uno de sus profármacos para la producción de un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos;

y similares.

Efectos de la invención

[0013]

Debido a que el compuesto (I_0) o uno de sus profármacos tiene una superior acción activadora del receptor 5-HT_{2C} de serotonina, es útil como fármaco seguro para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad asociada con 5-HT_{2C} de serotonina, por ejemplo, un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos y similares.

[Modo de llevar a cabo la invención]

[0014]

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

[0015]

El "grupo alquilo C_{1-6}" en la presente memoria descriptiva significa, a menos que se especifique de otro

modo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo ter-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo y similares.

[0016]

El "grupo alcoxi C_{1-6}" en la presente memoria descriptiva signfica, a menos que se especifique de otro modo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo ter-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo 1-etilpropiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo isohexiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi y similares.

[0017]

El "grupo cicloalquilo C_{3-6}" en la presente memoria descriptiva significa, a menos que se especifique de otro modo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo

ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares.

[0018]

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

Como el "grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo morfolinilo (con preferencia, un grupo morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, un grupo metilo, un grupo etilo) es más preferible, y un grupo morfolinilo, un grupo metilmorfolino (con preferencia, un grupo a 3-metilmorfolino) y un grupo etilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-etilmorfolino) son más preferibles.

En otras modalidades como "grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} es preferible.

[0019]

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

Como el "grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo piperidilo (con preferencia, un grupo piperidino) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es más preferible, y metilpiperidino (con preferencia, 2-

metilpiperidino) es aún más preferible.

En otras modalidades, como el "grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo piperidilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo piperidilo sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} es más preferible, y un grupo piperidilo (con preferencia, un grupo piperidino) sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es más preferible.

[0020]

El "grupo pirrolidinilo" del "grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}" para $R^{1'}$ puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados de los "grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}". En la presente, los "grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}" es el anteriormente mencionado "grupo alquilo C_{1-6}" opcionalmente sustituido con cualquier número (con preferencia, 1 a 3, con más preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) de sustituyentes seleccionados del

anteriormente mencionado "grupo alcoxi C_{1-6}". Cuando dos o más "grupos alcoxi C_{1-6}" están presentes, pueden ser iguales o diferentes.

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

Como el "grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}", un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) "grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 - 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-6}" es preferible, un grupo pirrolidinilo (con preferencia, un grupo 1-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) "grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-4} (con preferencia, grupos

metoxi)" es más preferible, y metilpirrolidinilo (con preferencia, 2-metilpirrolidin-1-ilo) y (metoximetil)pirrolidinilo (con preferencia, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo) son más preferibles.

En otra modalidad, como el "grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}", un grupo pirrolidinilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6} es preferible, un grupo pirrolidinilo sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2 , con más preferencia 1) "grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 - 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-6}" es más preferible, y un grupo pirrolidinilo (con preferencia, un grupo 1-pirrolidinilo) sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) "grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-4} (con preferencia, grupos metoxi)" es más preferible.

[0021]

El "grupo pirrolilo" del "grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}" para $R^{1'}$ puede estar

sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados del anteriormente mencionado "grupo alquilo C_{1-6}". El número del "grupo alquilo C_{1-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, y es con preferencia 1 a 3 (con más preferencia 1 o 2). Cuando dos o más "grupos alquilo C_{1-6}" están presentes, pueden ser iguales o diferentes.

Como el "grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con 1 - 3 (con preferencia 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo pirrolilo (con preferencia, un grupo 1-pirrolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es más preferible, y dimetilpirrolilo (con preferencia, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo) es más preferible.

En otras modalidades, como el "grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo pirrolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo pirrolilo sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2) grupos alquilo C_{1-6} es más preferible, y un grupo pirrolilo (con preferencia, un grupo 1-pirrolilo) sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es aún más preferible.

[0022]

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

Como el "grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con 1 - 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} es preferible, un grupo imidazolilo (con preferencia, un grupo 1-imidazolilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es más preferible, y metilimidazolilo (con preferencia, 2-metilimidazol-1-ilo) es aún más preferible.

En otra modalidad, como el "grupo imidazolilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo imidazolilo sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} es preferible,

un grupo imidazolilo sustituido con 1 - 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6} es más preferible, y un grupo imidazolilo (con preferencia, un grupo 1-imidazolilo) sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) es más preferible.

[0023]

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

Como el "grupo amino opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (a) un grupo alquilo C_{1-6}

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

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (con preferencia, un grupo ciclobutilo) es más preferible, y un grupo amino, un grupo N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-propilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-metil-N-(1-metilpropil)amino, un grupo N-etil-N-(1-metiletil)amino, un grupo N-ciclopropilmetil-N-metilamino, un grupo N-(1-metiletil)-N-(fenilmetil)amino y un grupo N-ciclobutil-N-

metilamino son más preferibles.

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

[0024]

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

Como el "grupo alquil C_{1-6}sulfanilo", un grupo alquil C_{1-4}sulfanilo es preferible, y un grupo isopropilsulfanilo es más preferible.

[0025]

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

Como el "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupos cicloalquilo C_{3-6}", un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 - 3 (con más preferencia 1 o 2, con preferencia particular 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} es preferible, un grupo alcoxi C_{1-4} (con preferencia, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos cicloalquilo C_{3-6} (con preferencia, grupos ciclopropilo) es más preferible, y un grupo ciclopropiletoxi (con preferencia, un grupo 1-ciclopropiletoxi) y un grupo isopropoxi son más preferibles.

[0026]

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

[0027]

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

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

[0028]

$R^{1'}$ es con preferencia

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

(2) un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con 1 - 3

(con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) grupos alquilo C_{1-6},

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

con más preferencia,

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

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

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

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

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

metilo),

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

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

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

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

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

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

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

con más preferencia,

(1) un grupo morfolinilo, un grupo metilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-metilmorfolino) o un grupo etilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-etilmorfolino),

(2) metilpiperidino (con preferencia, 2-metilpiperidino),

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

(4) dimetilpirrolilo (con preferencia, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo),

(5) metilimidazolilo (con preferencia, 2-metilimidazol-1-ilo),

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

(7) un grupo isopropilsulfanilo,

(8) un grupo ciclopropiletoxi (con preferencia, un grupo 1-ciclopropiletoxi) o un grupo isopropoxi,

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

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

[0029]

En otra modalidad, $R^{1'}$ es con preferencia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

con más preferencia,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

con más preferencia,

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

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

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

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

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

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

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (con preferencia, un grupo metilo,

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

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

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

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

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

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

[0030]

Además, en otra modalidad, $R^{1'}$ es con preferencia un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupos cicloalquilo C_{3-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalquenilo C_{3-6}.

[0031]

El "grupo alquilo C_{1-6}" del "grupo alquilo C_{1-6}

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

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

[0032]

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

sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alcoxi C_{1-4} (con preferencia, grupos metoxi), y con más preferencia es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoximetilo.

[0033]

En otra modalidad, $R^{2'}$ es con preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6}.

[0034]

$R^{3'}$ es con preferencia un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (con preferencia, un átomo de cloro, un átomo de bromo) o un grupo alquilo C_{1-4} (con preferencia, un grupo metilo), con más preferencia un átomo de hidrógeno.

[0035]

Como compuesto (I_0),

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

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

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

(3) un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 (con preferencia 1 o 2, con más preferencia 1) "grupos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[con preferencia,

(1) un grupo morfolinilo (con preferencia, un grupo

morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo, grupo etilos),

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

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

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

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

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

(a) un grupo alquilo C_{1-4} (con preferencia, un grupo metilo,

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

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

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

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

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

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

[con más preferencia,

(1) un grupo morfolinilo, un grupo metilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-metilmorfolino) o un grupo etilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-etilmorfolino),

(2) metilpiperidino (con preferencia, 2-metilpiperidino),

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

(4) dimetilpirrolilo (con preferencia, 2,5-dimetilpirrol-1-ilo),

(5) metilimidazolilo (con preferencia, 2-metilimidazol-1-ilo),

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

(7) un grupo isopropilsulfanilo,

(8) un grupo ciclopropiletoxi (con preferencia, un grupo 1-ciclopropiletoxi) o un grupo isopropoxi,

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

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

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

metoxi) [con más preferencia, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo metoximetilo]}, y

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

[0036]

En otra modalidad, como compuesto (I_0),

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

{con preferencia,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[con más preferencia,

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

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

(3) un grupo pirrolidinilo (con preferencia, un grupo 1-pirrolidinilo) sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) "grupos alquilo C_{1-4} (con preferencia, grupos metilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 (con preferencia 1) grupos

alcoxi C_{1-4} (con preferencia, grupos metoxi)",

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0037]

Como compuesto (I_0), los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos 1 - 35 o sus sales son preferibles, y particularmente,

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

3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-

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

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

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

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

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

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

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

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

son preferibles.

[0038]

En otra modalidad, más aún como compuesto (I_0), es preferible el compuesto (I).

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

[0039]

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

Como el "grupo morfolino opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}", un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo es preferible, y un grupo morfolinilo, un

grupo metilmorfolino (por ejemplo, un grupo 3-metilmorfolino) y un grupo etilmorfolino (por ejemplo, un grupo 3-etilmorfolino) son más preferibles.

[0040]

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

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

[0041]

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

El "grupo alcoxi C_{1-6}" puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes seleccionados del anteriormente mencionado "grupo cicloalquilo C_{3-6}". El número del "grupo cicloalquilo C_{3-6}" no está limitado siempre que la sustitución sea posible, con preferencia 1 a 3 (con más

preferencia 1 o 2, con preferencia particular 1). Cuando dos o más "grupos cicloalquilo C_{3-6}" están presentes, pueden ser iguales o diferentes.

[0042]

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

[0043]

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

[0044]

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-6}" para R^1 incluyen un grupo ciclopropenilo (por ejemplo, un grupo 1-ciclopropen-1-ilo, un grupo 2-ciclopropen-1-ilo), un grupo ciclobutenilo (por ejemplo, un grupo 1-ciclobuten-1-ilo, un grupo 2-ciclobuten-1-ilo), un grupo ciclopentenilo (por ejemplo, un grupo 1-ciclopenten-1-ilo, un grupo 2-ciclopenten-1-ilo, un grupo 3-ciclopenten-1-ilo), un grupo ciclohexenilo (por ejemplo, un grupo 1-ciclohexen-1-ilo, un grupo 2-ciclohexen-1-ilo, un grupo 3-ciclohexen-1-ilo) y

similares. Un grupo ciclopentenilo es preferible, y un grupo 1-ciclopenten-1-ilo es más preferible.

[0045]

R^1 es con preferencia un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo amino di-sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo); un grupo etoxi o un grupo isopropoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con grupos ciclopropilo; un grupo ciclopropilo; un grupo ciclopentilo; o un grupo ciclopentenilo.

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

[0046]

En otra modalidad, R^1 es con preferencia un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6},

un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6}.

R^1 es con más preferencia un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi o un grupo ciclopropilo.

[0047]

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

[0048]

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

[0049]

Como compuesto (I), un compuesto en donde

R^1 es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo; un grupo amino di-sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo); un grupo etoxi o un grupo isopropoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con grupos ciclopropilo; un grupo ciclopropilo; un grupo ciclopentilo;

un grupo ciclopentenilo [con preferencia, un grupo morfolinilo, un grupo metilmorfolino (con preferencia, un grupo a 3-metilmorfolino), un grupo etilmorfolino (con preferencia, un grupo 3-etilmorfolino), un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo 1-ciclopropiletoxi, un grupo isopropoxi, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclopentenilo (con preferencia, un grupo 1-ciclopenten-1-ilo); y

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

[0050]

En otra modalidad, como compuesto (I), un compuesto en donde

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

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

[0051]

Como compuesto (I), compuestos de los siguientes Ejemplos 1 - 11 o sus sales son preferibles, particularmente, 3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina o una de sus sales (Ejemplo 2), 3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (con preferencia, 3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 5), 6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (con preferencia, (6S)-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 6), 6-metil-3-(3-metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (con preferencia, (6S)-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina) o una de sus sales (Ejemplo 7), N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina o una de sus sales (Ejemplo 8), 3-(3-etilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (con preferencia, 3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-

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

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

son preferibles.

[0052]

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

Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares.

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

Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroaceético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

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

De estas sales, sales farmacéuticamente aceptables son preferibles.

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

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I etc.) y similares están también comprendidos en los compuestos (I_0) y (I).

Además, un compuesto de intercambio de deuterio del compuesto (I_0) o (I) en donde ^{1}H se convierte en $^{2}H(D)$ también

está comprendido en el compuesto (I_0) o (I).

[0053]

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

En cada uno de los siguientes métodos de producción, los compuestos del material de partida e intermediarios de producción se pueden usar en la forma de sales. Los ejemplos de dicha sal incluyen las similares a las sales de los compuestos (I_0) y (I) anteriormente mencionados y similares.

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

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

[0054]

El compuesto (I) de la presente invención se puede

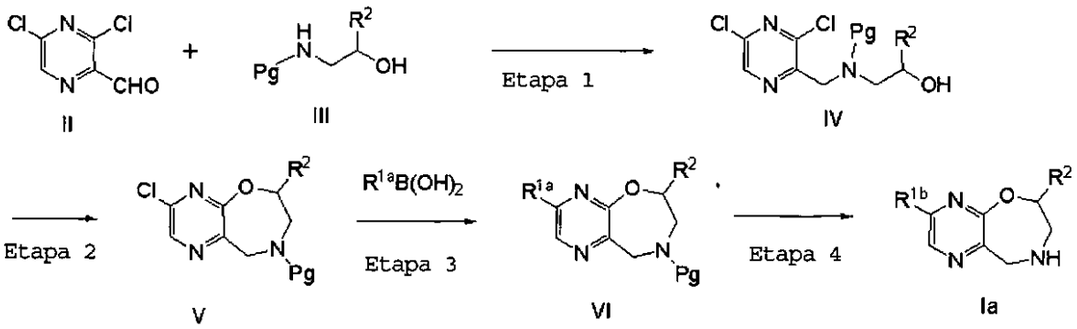
producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método A, método B, método C, método D, o un método análogo a éste.

[0055]

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

[Método A]

[0056]



[0057]

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

El "grupo protector" para Pg es un grupo protector de amino usado generalmente para la síntesis de péptidos y similares, lo cual no influye adversamente en la evolución de la reacción en cada etapa explicada a continuación (por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo) y similares, y es con preferencia un grupo bencilo.

Etapa 1

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

Si bien esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método descrito en 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 14, página 370 etc.], generalmente se lleva en cabo en presencia de un agente reductor en, según corresponda, un solvente que no influye adversamente en la reacción. El compuesto (II) se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se* [el método descrito en Journal of Organometallic Chemistry, 1991, vol. 412, (No. 3), página 301] o un método análogo a éste. El compuesto (III) se puede producir de acuerdo con un método conocido *per se* [el método descrito en Synthetic Communications, 1994, vol. 24, (No. 10), página 1415] o un

método análogo a éste.

Si bien la cantidad del compuesto (III) a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, es generalmente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (II).

[0058]

Los ejemplos del agente reductor incluyen reactivos de aluminio (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al), alano (AlH_3) etc.), reactivos de boro (por ejemplo, borano (BH_3), 9-borabiciclo[3,3,1]nonano (9-BBN), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$), triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$) etc.) y similares. De éstos, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio son preferibles.

Si bien la cantidad del agente reductor a usarse varía dependiendo de la clase del solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (II).

[0059]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, ter-butanol etc.), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0060]

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -80°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente -80°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 24 horas.

El compuesto así obtenido (IV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido,

por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (IV) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0061]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (V) se produce al someter el compuesto (IV) a una reacción de cierre del anillo intramolecular. Si bien esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*, generalmente se realiza en presencia de una base en, cuando sea necesario, un solvente que no influye adversamente en la reacción.

[0062]

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares;

alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc. y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, son preferibles los hidruros metálicos tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.; y similares.

Si bien la cantidad de base a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (IV).

[0063]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo,

éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0064]

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (IV), temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 24 horas.

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

[0065]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (VI) se produce al someter el compuesto (V) y un compuesto representado por la fórmula: R^{1a}-$B(OH)_2$ en donde R^{1a} es como se definió anteriormente, o una de sus sales (de aquí en adelante algunas veces abreviado como R^{1a}-$B(OH)_2$) a una reacción de acoplamiento.

Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método descrito en Chemical Reviews, 1995, vol. 95, página 2457 etc.] y se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de R^{1a}-$B(OH)_2$ a usar es generalmente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0066]

Como catalizador de metal de transición, se pueden usar catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfino)paladio etc.), catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando

(por ejemplo, trifenilfosfina, tri-ter-butilfosfina, triciclopropilfosfina etc.) y se puede usar óxido metálico (por ejemplo, óxido de cobre, óxido de plata etc.) y similares como co-catalizador.

Si bien la cantidad del catalizador de metal de transición a usarse varía dependiendo de la clase de catalizador, generalmente es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (V). La cantidad del ligando a usarse es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol del compuesto (V). La cantidad del co-catalizador a usarse es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0067]

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato

hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, las sales de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina etc.; y similares son preferibles.

La cantidad de la base a usarse es generalmente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0068]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente

en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol etc.), solventes polares apróticos (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida etc.), agua y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0069]

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 16 horas.

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

sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0070]

Etapa 4

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

El grupo protector se puede eliminar por una reacción conocida per se como un método de eliminación de un grupo protector o un método análogo a éste.

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

[0071]

Los ejemplos del catalizador incluyen paladios (por ejemplo, paladio carbón, hidróxido de paladio-carbón, óxido de paladio etc.), níqueles (por ejemplo, catalizador de níquel desarrollado etc.), platinos (por ejemplo, óxido de platino, patino carbón etc.), rodios (por ejemplo, rodio

carbón etc.) y similares.

La cantidad del catalizador a usarse es generalmente aproximadamente 0,001 - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (VI).

[0072]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol etc.), hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida etc.), ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, etc.), agua y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0073]

La presión de hidrógeno a la que se lleva a cabo la reacción es generalmente aproximadamente 1 atm - aproximadamente 50 atm, con preferencia aproximadamente 1 atm - aproximadamente 10 atm.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, con preferencia aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 5 min - aproximadamente 72 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 40 horas.

[0074]

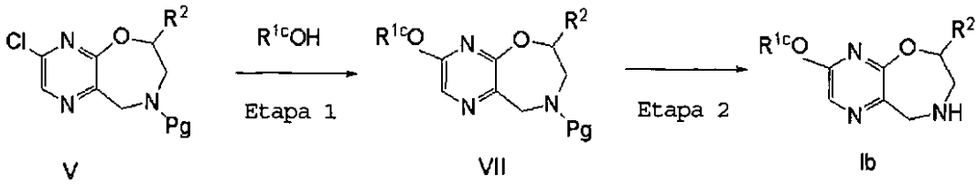
El compuesto así obtenido (Ia) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0075]

En los compuestos (I), el compuesto (Ib) en donde R^1 es un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupos cicloalquilo C_{3-6} se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método B que se muestra a continuación, o un método análogo a éste.

[Método B]

[0076]



[0077]

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

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (V) obtenido en el anteriormente mencionado método A, etapas 1 y 2, se convierte en el compuesto (VII) al someterse a una reacción de sustitución usando un compuesto representado por la fórmula: $R^{1c}OH$ en donde R^{1c} es como se definió anteriormente (de aquí en adelante algunas veces abreviado como $R^{1c}OH$).

Esta etapa se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en J. Am. Soc. Chem., 1997, vol. 119, página 3395 etc.] y se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de $R^{1c}OH$ a usarse es generalmente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol,

por 1 mol del compuesto (V).

[0078]

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

Si bien la cantidad del catalizador de metal de transición a usarse varía dependiendo de la clase de catalizador, generalmente es aproximadamente 0,0001 - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (V). La cantidad del ligando usada es generalmente aproximadamente 0,0001 - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 - aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0079]

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por

ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.), hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, los hidruros metálicos tales como hidruro de potasio, hidruro de sodio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.; y similares son preferibles.

La cantidad de la base a usarse es generalmente aproximadamente 0,1 - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0080]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.), solventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0081]

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 - aproximadamente 16 horas.

[0082]

El compuesto así obtenido (VII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización,

recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (VII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0083]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (Ib) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (VII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

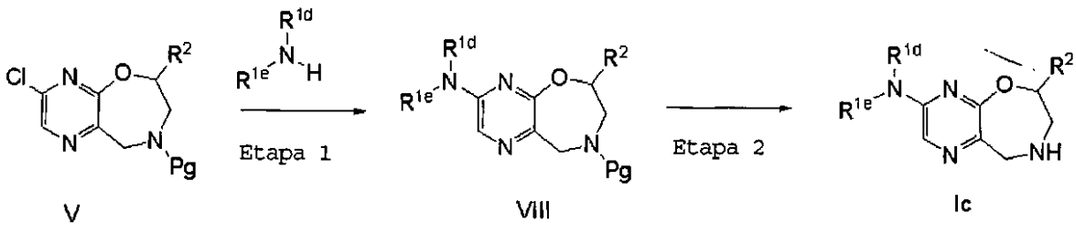
El compuesto así obtenido (Ib) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0084]

En el compuesto (I), se puede producir el compuesto (Ic) en donde R^1 es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, o compuesto (Ic) en donde R^1 es un grupo di(alquil C_{1-6})amino, por ejemplo, de acuerdo con el método C que se muestra a continuación, o un método análogo a éste.

[Método C]

[0085]



V VIII Ic

[0086]

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

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (VIII) se produce por la reacción del compuesto (V) obtenido en el anteriormente mencionado método A, etapas 1 y 2, con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1d}R^{1e}NH$ en donde cada símbolo es como se definió anteriormente, o una de sus sales (de aquí en adelante algunas veces abreviado como $R^{1d}R^{1e}NH$). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en J. Am. Chem. Soc., 2003, vol. 125, página 6653 o J. Org. Chem., 2000, vol. 65, página 1174 etc.], y se puede realizar, por ejemplo, en

presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de $R^{1d}R^{1e}NH$ a usarse es generalmente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0087]

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

Si bien la cantidad del catalizador de metal de transición a usarse varía dependiendo de la clase de éste, generalmente es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol -

aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (V). La cantidad del ligando usada es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0088]

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, las sales de metal alcalino tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio,

fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina etc.; y similares son preferibles.

La cantidad de la base a usarse es generalmente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (V).

[0089]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.), solventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0090]

La temperatura de reacción es generalmente

aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 16 horas.

[0091]

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

[0092]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (Ic) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (VIII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

El compuesto así obtenido (Ic) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión

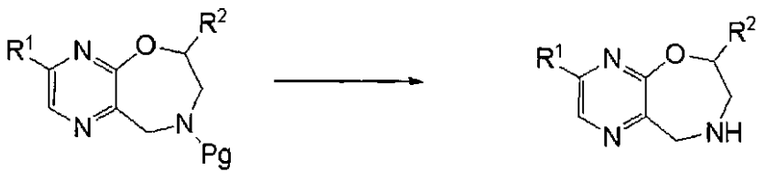
reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0093]

Compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método D que se muestra a continuación, o un método análogo a éste.

[Método D]

[0094]



IX I

[0095]

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

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

La eliminación del grupo protector en el método se puede realizar de acuerdo con una reacción conocida *per se* como un método de eliminación del grupo protector o un método análogo a éste.

[0096]

Cuando Pg es un grupo bencilo, los ejemplos del método

de eliminación del grupo protector incluyen un método de tratamiento con haluro ácido y similares. Como haluro ácido, se puede usar cloroformiato de 1-cloroetilo, cloroformiato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo, cloroformiato de β-trimetilsililetilo y similares. De éstos, con preferencia se usa cloroformiato de 1-cloroetilo. Cuando R^1 es un grupo cicloalquenilo C_{3-6}, la desprotección se puede realizar sin la reducción del cicloalquenilo por este método.

[0097]

Cuando se usa cloroformiato de 1-cloroetilo, la cantidad de éste a usarse es generalmente aproximadamente 1 - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 2 mol, por 1 mol del compuesto (IX). La reacción se puede realizar generalmente en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo y similares), éteres (por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y similares), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida y

similares), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y similares) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 5 min - aproximadamente 72 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 20 horas.

[0098]

Cuando se usa cloroformiato de 1-cloroetilo, el compuesto (IX) se hace reaccionar con cloroformiato de 1-cloroetilo y el compuesto resultante se trata con alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares), una solución acuosa (por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de sodio y similares) o agua, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto (I).

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, con preferencia aproximadamente 5°C a aproximadamente 100°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 5 min - aproximadamente 24 horas, con preferencia

aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 5 horas.

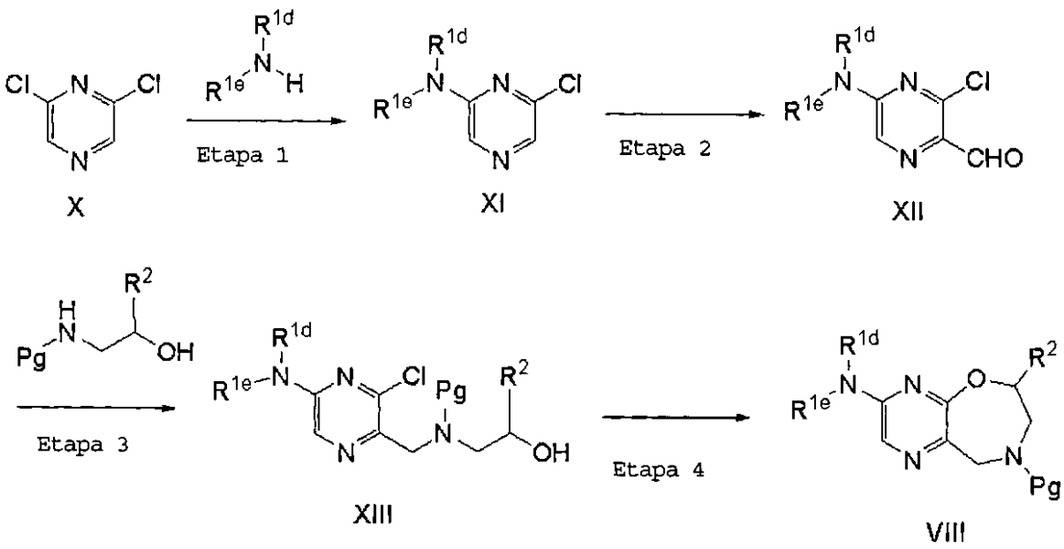
El compuesto así obtenido (I) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0099]

El compuesto (VIII) del método C también se puede producir usando el siguiente método E o un método análogo a éste.

[Método E]

[0100]



[0101]

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XI) se produce por la reacción del compuesto (X) con $R^{1d}R^{1e}NH$. Esta reacción generalmente se realiza en presencia de una base y, cuando sea necesario, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de $R^{1d}R^{1e}NH$ a usarse es generalmente aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (X).

[0102]

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxido de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio etc. y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina,

trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.) y similares. De éstos, son preferibles los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

Si bien la cantidad de base a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (X).

[0103]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

[0104]

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (X), temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

[0105]

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

[0106]

Etapa 2

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

Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en

4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, página 110 etc.], y generalmente se realiza usando un complejo de Vilsmeier que se puede preparar a partir de formamida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida etc.), y un reactivo halogenado (por ejemplo, cloruro de fosforilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, complejo de trifenilfosfina bromo etc.) y similares y, cuando sea necesario, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

[0107]

Si bien la cantidad de formamida a usar varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XI). Alternativamente, se puede usar formamida como solvente.

Si bien la cantidad del reactivo halogenado a usar varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XI).

[0108]

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), formamidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida etc.) y similares.

[0109]

Para la preparación de un complejo de Vilsmeier, la temperatura de reacción empleada es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 50°C, con preferencia aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 10 horas, con preferencia aproximadamente 0,2 horas - aproximadamente 1 hora.

[0110]

En la reacción con un complejo de Vilsmeier y el compuesto (XI), la temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (XI), temperatura de reacción y similares, y es

generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

[0111]

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

[0112]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XIII) se produce a partir del compuesto (XII). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 1, o un método análogo a éste.

El compuesto así obtenido (XIII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y

similares. Alternativamente, el compuesto (XIII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0113]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (VIII) se produce a partir del compuesto (XIII). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 2, o un método análogo a éste.

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

[0114]

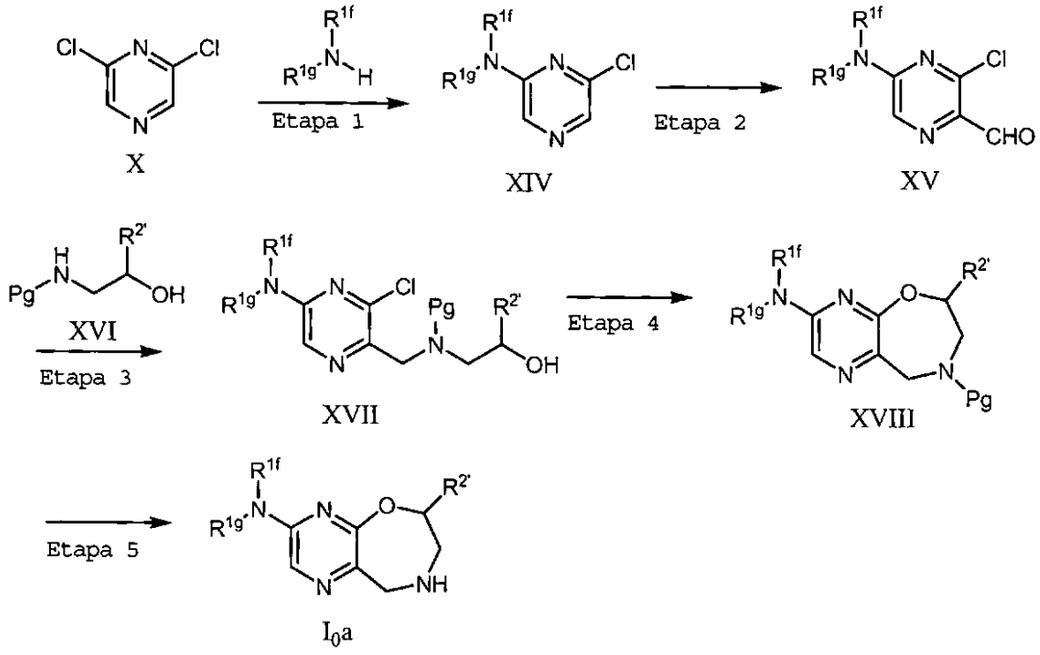
A continuación, se explican los métodos de producción del compuesto (I_0) de la presente invención.

El compuesto (I_0) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método F, método G, método H, método I, método J, método K, método L, método M o método N, o un método análogo a éste. Los

compuestos (I_0a), (I_0b), (I_0c), (I_0d), (I_0e), (I_0f), (I_0g), (I_0h), (I_0i), (I_0j) y (I_0k) obtenidos por los respectivos métodos de producción están comprendidos en el compuesto (I_0).

[0115]

[Método F]



[0116]

en donde R^{1f} y R^{1g} son iguales o diferentes y cada uno es (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, o (b) un grupo cicloalquilo C_{3-6}, o R^{1f} y R^{1g} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s)

alquilo C_{1-6}, un grupo piperidilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, o un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupo(s) alcoxi C_{1-6}; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

[0117]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XIV) se produce por la reacción del compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1f}R^{1g}NH$ o una de sus sales (de aquí en adelante algunas veces abreviado como $R^{1f}R^{1g}NH$). Esta reacción generalmente se realiza en presencia de una base y, cuando sea necesario, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

$R^{1f}R^{1g}NH$ puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede producir a partir de los correspondientes compuestos iniciales por la aplicación de medios conocidos *per se*.

La cantidad de $R^{1f}R^{1g}NH$ a usar es generalmente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (X).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio etc. y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.) y similares. De éstos, son preferibles los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

Si bien la cantidad de base a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (X).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del $R^{1f}R^{1g}NH$, temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

El compuesto así obtenido (XIV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y

similares. Alternativamente, el compuesto (XIV) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0118]

Etapa 2

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

Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en 4th ed., Jikken Kagaku Koza, vol. 21, página 110 etc.], y generalmente se realiza usando un complejo de Vilsmeier que se puede preparar a partir de formamida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida etc.), y un reactivo halogenado (por ejemplo, cloruro de fosforilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, complejo de trifenilfosfina bromo etc.) y similares y, cuando sea necesario, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Si bien la cantidad de formamida a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XIV).

Alternativamente, se puede usar formamida como solvente.

Si bien la cantidad del reactivo halogenado a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XIV).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), formamidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida etc.) y similares.

Para la preparación de un complejo de Vilsmeier, la temperatura de reacción empleada es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 50°C, con preferencia aproximadamente -20°C a aproximadamente 10°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 10 horas, con preferencia aproximadamente 0,2 horas - aproximadamente 1 hora.

En la reacción con un complejo de Vilsmeier y compuesto (XIV), la temperatura de reacción es generalmente

aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (XIV), temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

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

[0119]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XVII) se produce a partir del compuesto (XV) y compuesto (XVI). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 1, o un método análogo a éste.

El compuesto así obtenido (XVII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido,

por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XVII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0120]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XVIII) se produce a partir del compuesto (XVII). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 2, o un método análogo a éste.

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

[0121]

Etapa 5

En esta etapa, el compuesto (I_0a) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XVIII). Esta

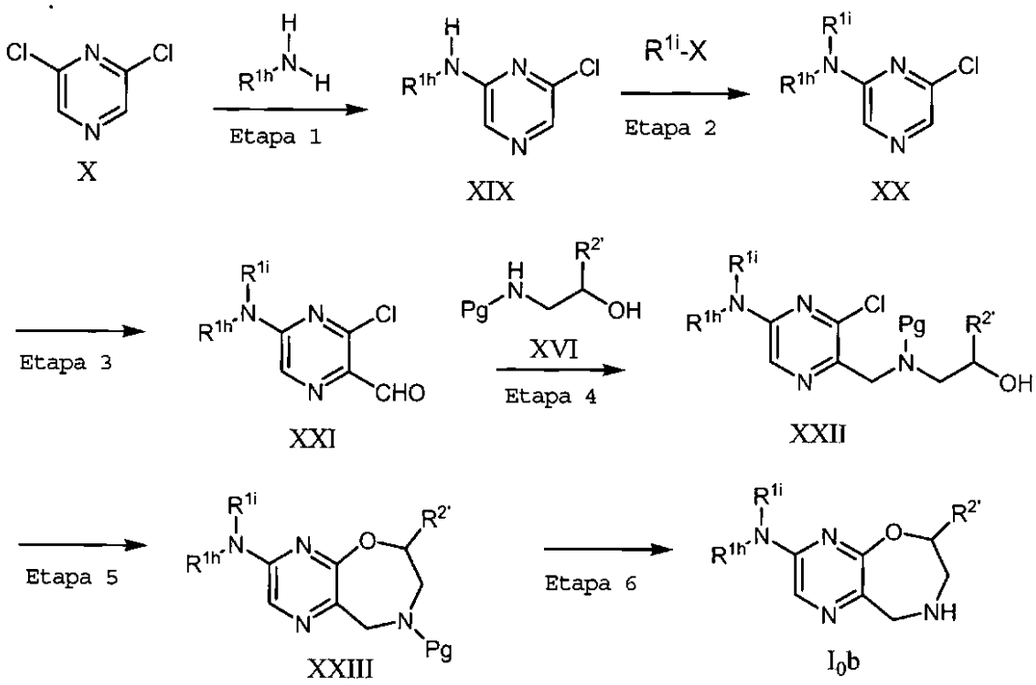
etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado A, etapa 4.

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

[0122]

[Método G]

[0123]



[0124]

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

[0125]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XIX) se produce por la reacción del compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1h}NH_2$ o una de sus sales. Esta etapa se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método F, etapa 1, o un método análogo a éste.

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

[0126]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XX) se produce al someter el compuesto (XIX) a una reacción de alquilación. La reacción de alquilación se puede realizar de acuerdo con un método convencional en presencia de una base y haluro de alquilo representado por la fórmula: R^{1i}-X (de aquí en adelante abreviado como R^{1i}-X), en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio etc. y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.), reactivos de litio

orgánico (por ejemplo, n-butil litio, ter-butil litio, metil litio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares.

R^{1i}-X puede ser un producto disponible en el comercio, o se puede producir a partir de los correspondientes compuestos iniciales por la aplicación de un medio conocido *per se*.

La cantidad de cada uno de la base y R^{1i}-X a usarse es aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 mol, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XIX).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y similares, hexano etc.; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -78°C a aproximadamente 250°C, con preferencia -78°C - 120°C. El tiempo de reacción es generalmente

aproximadamente 0,5 - aproximadamente 24 horas.

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

[0127]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXI) se produce al someter el compuesto (XX) a formilación. Esta etapa se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método F, etapa 2, o un método análogo a éste. El compuesto así obtenido (XXI) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXI) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0128]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XXII) se produce al someter el compuesto (XXI) y compuesto (XVI) a una reacción de aminación reductora. Esta etapa se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 1, o un método análogo a éste. El compuesto así obtenido (XXII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0129]

Etapa 5

En esta etapa, el compuesto (XXIII) se produce a partir del compuesto (XXII). Esta etapa se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 2, o un método análogo a éste. El compuesto así obtenido (XXIII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente,

cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXIII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0130]

Etapa 6

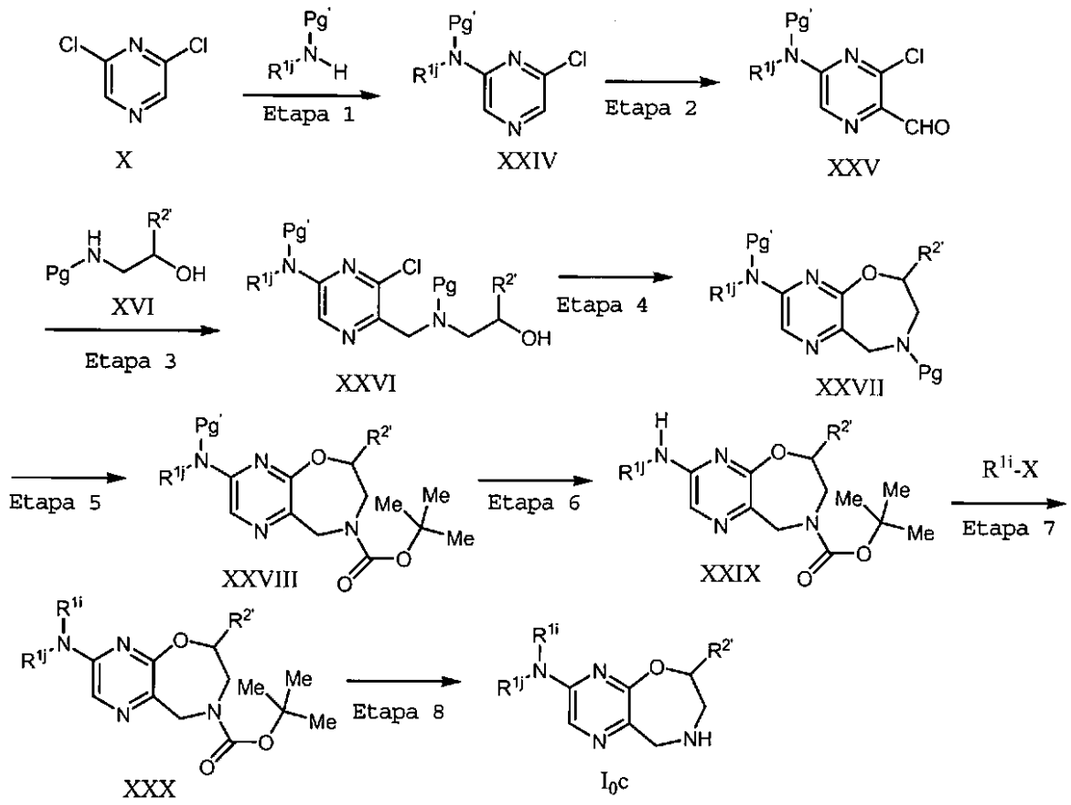
En esta etapa, el compuesto (I_0b) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XXIII). Esta etapa se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

[0131]

[Método H]

[0132]



[0133]

en donde R^{1j} es un grupo alquilo C_{1-6}; Pg' es un grupo protector; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

Los ejemplos del "grupo protector" para Pg' incluyen un grupo protector amino generalmente usado para la síntesis de péptidos y similares, que no influye adversamente en el progreso de la reacción en cada etapa explicada más adelante (por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo) y similares, dándose preferencia a un grupo bencilo.

[0134]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXIV) se produce por la reacción del compuesto (X) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1j}PgNH$ o una de sus sales. Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método F, etapa 1.

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

[0135]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XXV) se produce al someter el compuesto (XXIV) a una reacción de formilación. Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método F, etapa 2.

El compuesto así obtenido (XXV) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización,

recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0136]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXVI) se produce a partir del compuesto (XXV) y compuesto (XVI). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 1, o un método análogo a éste.

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

[0137]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (XXVII) se produce a partir del compuesto (XXVI). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 2, o un método análogo a éste.

El compuesto así obtenido (XXVII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido,

por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0138]

Etapa 5

En esta etapa, el grupo protector (Pg) se elimina del compuesto (XXVII), y se introduce un grupo ter-butoxicarbonilo en éste, por medio del cual se obtiene el compuesto (XXVIII). En esta etapa, el grupo protector (Pg) se elimina de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4, y un grupo ter-butoxicarbonilo se puede introducir de acuerdo con un método conocido.

La reacción de ter-butoxicarbonilación se realiza de acuerdo con un método convencional y usando dicarbonato de di-ter-butilo en presencia de una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La cantidad de la base a usar es aproximadamente 0,5 mol -

aproximadamente 20 mol, con preferencia, aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXVII).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano y similares; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y similares; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido etc.; y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 250°C, con preferencia 0°C - 120°C. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 - aproximadamente 24 horas.

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

[0139]

Etapa 6

En esta etapa, el compuesto (XXIX) se obtiene por la eliminación del grupo protector (Pg') del compuesto (XXVIII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

[0140]

Etapa 7

En esta etapa, el compuesto (XXIX) se somete a una reacción de alquilación y se convierte al compuesto (XXX). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método G, etapa 2.

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

[0141]

Etapa 8

En esta etapa, el compuesto (I_0c) se produce por la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo del compuesto (XXX). Si bien esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*, generalmente se realiza por la reacción con un ácido en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico, cloruro ácido de hidrógeno y similares. La cantidad de ácido a usarse es aproximadamente 0,5 - aproximadamente 200 mol, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 100 mol, por 1 mol del compuesto (XXX).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol etc.), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo etc.), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.), ésteres (por ejemplo,

acetato de etilo etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

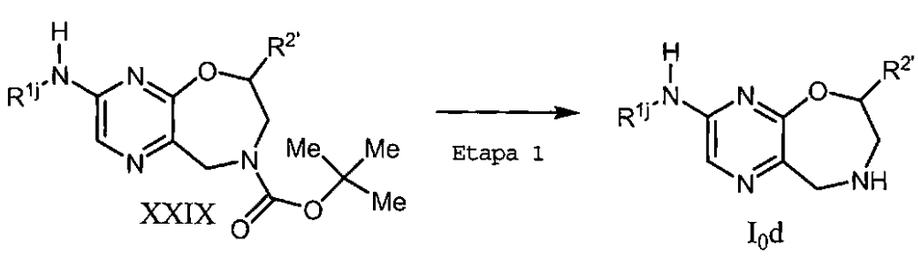
La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 250°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 - aproximadamente 24 horas.

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

[0142]

[Método I]

[0143]



[0144]

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

Etapa 1

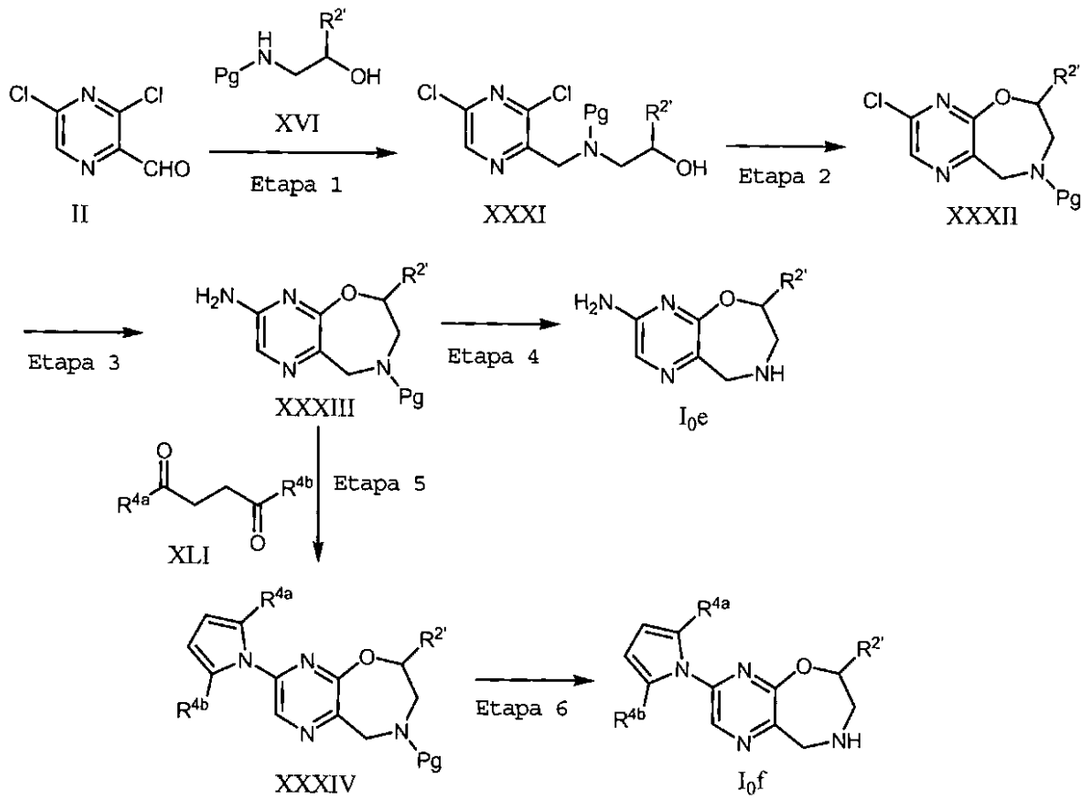
En esta etapa, el compuesto (I_0d) se obtiene por la eliminación del grupo ter-butoxicarbonilo del compuesto (XXIX). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método H, etapa 8.

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

[0145]

[Método J]

[0146]



[0147]

en donde R^{4a} y R^{4b} cada uno son de modo independiente un grupo alquilo C_{1-6}; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

[0148]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXXI) se produce a partir del compuesto (II) y compuesto (XVI). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 1, o un método análogo a éste.

El compuesto así obtenido (XXXI) se puede aislar y

purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0149]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XXXII) se produce a partir del compuesto (XXXI). Esta reacción se puede realizar de acuerdo con el anteriormente mencionado método A, etapa 2, o un método análogo a éste.

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

[0150]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXXIII) se produce por la reacción del compuesto (XXXII) con un equivalente de amoníaco, seguido por la reacción con un ácido o reactivo de

flúor.

Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en Organic Letters, 2001, vol. 3, página 3417 etc.] y se puede realizar, por ejemplo, por la reacción del compuesto (XXXII) con un equivalente de amoníaco en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción, seguido por la reacción con un ácido o reactivo de flúor.

Los ejemplos del equivalente de amoníaco incluyen benzofenona imina, aminotrifenilsilano, disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares.

La cantidad del equivalente de amoníaco a usarse es generalmente aproximadamente 0,5 - aproximadamente 20 mol, con preferencia, aproximadamente 1 - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) etc.),

catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, trifenilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, tri(ter-butil)fosfino etc.).

Si bien la cantidad del catalizador de metal de transición a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII). La cantidad del ligando a usarse es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,2 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de

potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, son preferibles las sales de metal alcalino tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina etc.; y similares.

La cantidad de la base a usarse es generalmente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano etc.), nitrilos (por

ejemplo, acetonitrilo etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.), solventes polares apróticos (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 16 horas.

Después de la reacción con un equivalente de amoníaco, la mezcla de reacción se hace reaccionar con un ácido o reactivo de flúor, por medio del cual se puede obtener el compuesto (XXXIII).

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares, ácidos orgánicos tales como ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético, y similares. De éstos, es preferible el ácido clorhídrico.

La cantidad de ácido a usarse es aproximadamente 0,1 mol

- aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 50 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Cuando se usa disilazida de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) como un equivalente de amoníaco, se puede utilizar un reactivo de flúor (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, complejo de piridina-fluoruro de hidrógeno, tetrafluoroborato de litio). De éstos, es preferible el fluoruro de tetrabutilamonio.

La cantidad del reactivo de flúor a usarse es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 16 horas.

El compuesto así obtenido (XXXIII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido,

por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Alternativamente, el compuesto (XXXIII) se puede usar, sin aislamiento, para la próxima reacción.

[0151]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (I_0e) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XXXIII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

[0152]

Etapa 5

En esta etapa, el compuesto (XXXIV) se produce por la reacción del compuesto (XXXIII) con una forma dicetona (XLI). Cuando sea necesario, se puede añadir ácido (por ejemplo,

ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, ácidos orgánicos tales como ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido acético y similares) en una cantidad de aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XXXIII).

La cantidad de la forma dicetona (XLI) a usarse es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 20 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XXXIII).

Esta reacción se realiza en forma ventajosa sin un solvente o en un solvente inerte a la reacción. Si bien tal solvente no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción se desarrolle, por ejemplo, son preferibles alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol ter-butílico y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, difeniléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados

tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico ácido acético, ácido propanoico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, etc. y similares), o un solvente mixto de éstos y similares.

Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y solvente usados, generalmente es aproximadamente 10 min - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 30 min - aproximadamente 50 horas.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -20°C a aproximadamente 150°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

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

[0153]

Etapa 6

En esta etapa, el compuesto (I_0f) se obtiene por la

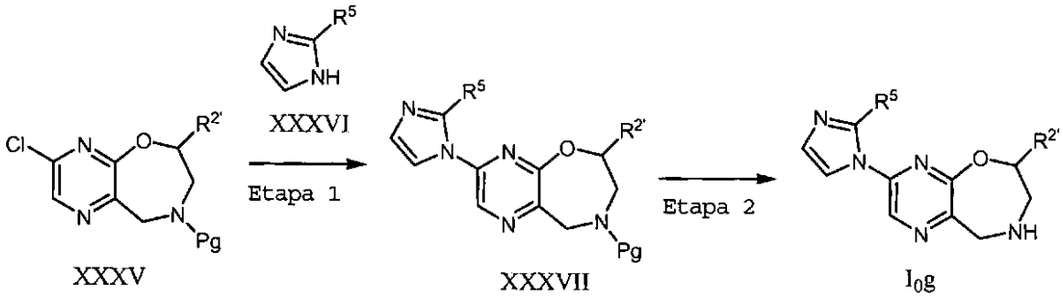
eliminación del grupo protector del compuesto (XXXIV). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

[0154]

[Método K]

[0155]



XXXV XXXVII I_0g

en donde R^5 es un grupo alquilo C_{1-6}; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

[0156]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XXXVII) se produce por la

reacción del compuesto (XXXV) con compuesto (XXXVI).

Esta reacción se puede realizar en presencia de una base y, cuando sea necesario, en presencia de una sal de cobre, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

Si bien la cantidad del compuesto (XXXVI) a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 50 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XXXV).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc. y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-

diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, son preferibles los carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio etc.; y similares.

Si bien la cantidad de base a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXV).

Los ejemplos de la sal de cobre incluyen haluros de cobre (por ejemplo, cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre etc.), óxido de cobre, sulfato de cobre, acetato de cobre, trifluorometansulfonato de cobre y similares. De éstos, son preferibles los haluros de cobre tales como cloruro de cobre, bromuro de cobre, yoduro de cobre y similares.

Si bien la cantidad del sal de cobre a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,01 mol -

aproximadamente 50 mol, con preferencia aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, por 1 mol del compuesto (XXXV).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente -20°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (XXXV), temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 24 horas.

El compuesto así obtenido (XXXVII) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido,

por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0157]

Etapa 2

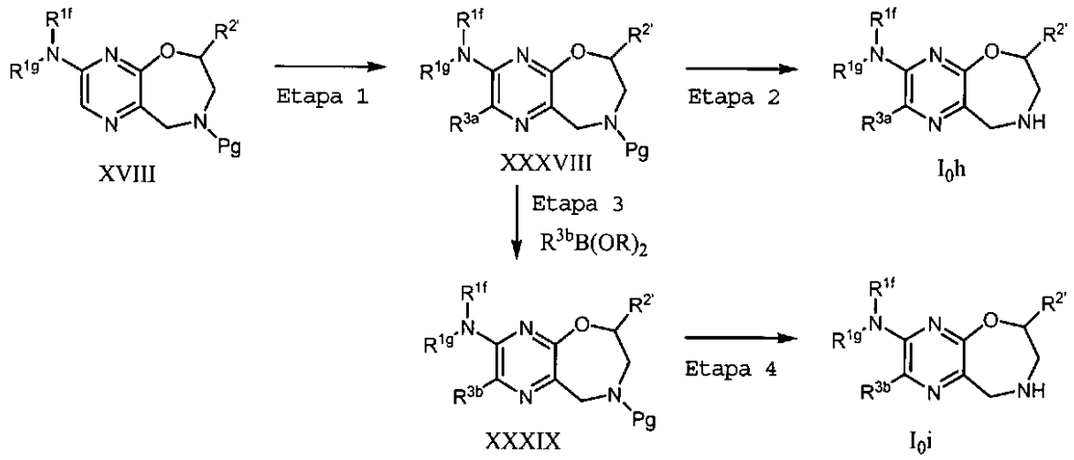
En esta etapa, el compuesto (I_0g) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XXXVII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

[0158]

[Método L]

[0159]



[0160]

en donde R^{3a} es un átomo de halógeno; R^{3b} es un grupo alquilo C_{1-6}; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

[0161]

Etapa 1

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

Esta reacción se puede realizar usando un reactivo halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo), succinimida N-halogenada (por ejemplo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida) en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad del reactivo halógeno o succinimida halogenada a usarse es generalmente aproximadamente 0,5 mol -

10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (XVIII).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.), ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico ácido acético, ácido propiónico) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente dentro del rango de aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del compuesto (XVIII), temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

El compuesto así obtenido (XXXVIII) se puede aislar y

purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0162]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (I_0h) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XXXVIII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método D.

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

[0163]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (XXXIX) se produce al someter el compuesto (XXXVIII) y un compuesto representado por la fórmula: R^{3b}-$B(O)_2$ (de aquí en adelante abreviada como

R^{3b}-$B(O)_2$) a una reacción de acoplamiento.

Esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se* [por ejemplo, el método que se describe en Chemical Reviews, 1995, vol. 95, página 2457 etc.] y se puede realizar, por ejemplo, en presencia de un catalizador de metal de transición y una base, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de R^{3b}-$B(O)_2$ a usarse es generalmente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXVIII).

Como catalizador de metal de transición, se pueden usar catalizadores de paladio (por ejemplo, acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) etc.), catalizadores de níquel (por ejemplo, cloruro de níquel etc.) y similares. Cuando sea necesario, se puede añadir un ligando (por ejemplo, trifenilfosfina, tri(ter-butil)fosfina, tri(ciclopropil)fosfino etc.) y óxido metálico (por ejemplo, óxido de cobre, óxido de plata etc.) y similares se puede usar como co-catalizador.

Si bien la cantidad del catalizador de metal de

transición a usarse varía dependiendo de la clase de catalizador, generalmente es aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 1 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 0,5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXVIII). La cantidad del ligando a usarse es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol del compuesto (XXXVIII). La cantidad del co-catalizador a usarse es generalmente aproximadamente 0,0001 mol - aproximadamente 4 mol, con preferencia aproximadamente 0,01 mol - aproximadamente 2 mol, por 1 mol del compuesto (XXXVIII).

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina etc.), sales de metal alcalino (por ejemplo, carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio etc.), hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), alcóxidos de metal alcalino (por

ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio etc.), disilazidas de metal alcalino (por ejemplo, hexametil disilazida de litio, hexametil disilazida de sodio, hexametil disilazida de potasio etc.) y similares. De éstos, son preferibles las sales de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares; alcóxidos de metal alcalino tales como ter-butóxido de sodio, ter-butóxido de potasio y similares; aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina etc.; y similares.

La cantidad de la base a usarse es generalmente aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXVIII).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, 1,2-dicloroetano etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), éteres (por ejemplo, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol etc.), solventes polares apróticos

(por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilfosforamida etc.), agua y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -10°C a aproximadamente 200°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C.

El tiempo de reacción es generalmente aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 48 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 16 horas.

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

[0164]

Etapa 4

En esta etapa, el compuesto (I_0i) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XXXIX). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método H, etapa 8.

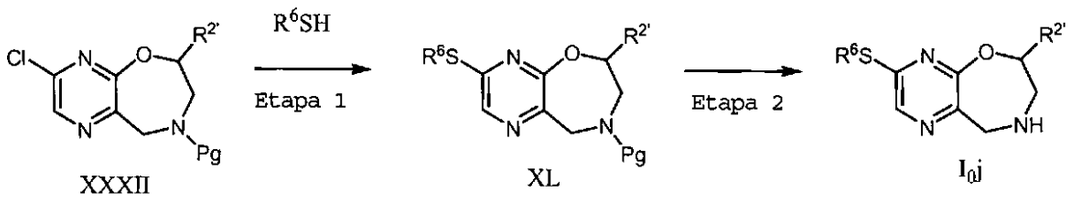
El compuesto así obtenido (I_0i) se puede aislar y

purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0165]

[Método M]

[0166]



XXXII XL I0j

[0167]

en donde R^6 es un grupo alquilo C_{1-6}; y otros símbolos que se definieron anteriormente.

[0168]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XL) se produce por la reacción del compuesto (XXXII) con un compuesto representado por R^6-SH (de aquí en adelante abreviado como R^6-SH) que se somete a una reacción de sulfanilación. Si bien esta reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido *per se*,

generalmente se realiza en presencia de una base y, cuando sea necesario, en un solvente que no influye adversamente en la reacción.

La cantidad de R^6-SH a usarse es generalmente aproximadamente 0,5 mol - aproximadamente 100 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 3 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Los ejemplos de la base incluyen hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de potasio, hidruro de sodio etc.), bases inorgánicas (por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares; carbonatos de hidrógeno y metal alcalino tales como carbonato hidrógeno de sodio, carbonato hidrógeno de potasio y similares; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio etc., y similares), bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno, piridina, N,N-dimetilanilina, piridina, piridazina, 4-dimetilaminopiridina etc.) y similares. De éstos, son preferibles los hidruros metálicos tales como hidruro de

sodio y similares. Si bien la cantidad de base a usarse varía dependiendo de la clase de solvente y otras condiciones de reacción, generalmente es aproximadamente 0,1 mol - aproximadamente 10 mol, con preferencia aproximadamente 1 mol - aproximadamente 5 mol, por 1 mol del compuesto (XXXII).

Los ejemplos de solventes que no influyen adversamente en la reacción incluyen hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, éter ter-butil metílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido etc.) y similares. Estos solventes se pueden usar en una mezcla en una relación apropiada.

La temperatura de reacción es generalmente aproximadamente -50°C a aproximadamente 300°C, con preferencia aproximadamente 0°C a aproximadamente 200°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la clase del R^6-SH, temperatura de reacción y similares, y es generalmente aproximadamente 0,1 hora - aproximadamente 100 horas, con preferencia aproximadamente 0,5 horas - aproximadamente 36 horas.

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

[0169]

Etapa 2

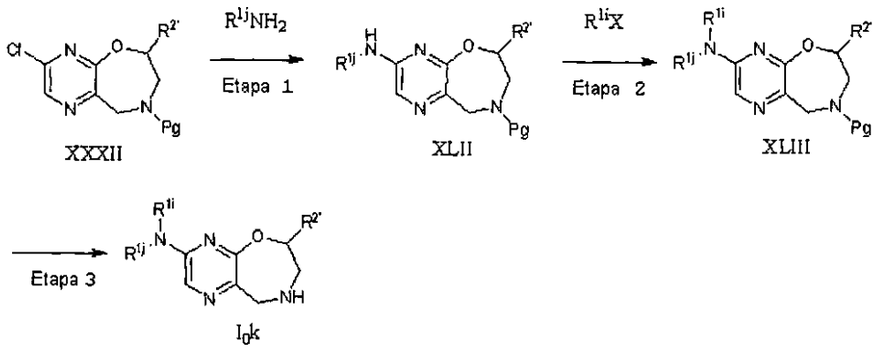
En esta etapa, el compuesto (I_0j) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto (XL). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método D.

El compuesto así obtenido (I_0j) se puede aislar y purificar por un medio de separación y purificación conocido, por ejemplo, concentración, concentración bajo presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares.

[0170]

[Método N]

[0171]



[0172]

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

[0173]

Etapa 1

En esta etapa, el compuesto (XLII) se produce por la reacción del compuesto (XXXII) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1j}NH_2$ o una de sus sales. Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método C, etapa 1, o un método análogo a éste.

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

[0174]

Etapa 2

En esta etapa, el compuesto (XLIII) se produce por la reacción del compuesto (XLII) con un compuesto representado por la fórmula: R^{1i}-X. Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método G, etapa 2, o un método análogo a éste.

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

[0175]

Etapa 3

En esta etapa, el compuesto (I_0k) se obtiene por la eliminación del grupo protector del compuesto XLIII). Esta etapa se puede realizar de la misma manera que en el anteriormente mencionado método A, etapa 4.

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

similares.

[0176]

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) se pueden aislar y purificar por un medio conocido, por ejemplo, transferencia de fase, concentración, extracción con solvente, fraccionamiento, conversión líquida, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto (I_0) o compuesto (I) se obtiene como un compuesto libre, se puede convertir en una sal de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo a éste. A la inversa, cuando se obtiene como sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal de acuerdo con un método conocido *per se* o un método análogo a éste.

[0177]

Cuando el compuesto (I_0) o (I) contiene isómeros tales como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero y un rotámero, tales isómeros y una mezcla de éstos también están comprendidos en un compuesto (I_0) o (I). Además, un isómero se puede formar por la conformación, y dichos isómeros y una mezcla de éstos también están comprendidos en un compuesto (I_0) o compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales por un método de síntesis

o método de separación conocido *per se* (por ejemplo, concentración, extracción con solvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando el compuesto (I_0) o (I) tiene isómeros ópticos, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también está comprendido en un compuesto (I_0) o (I).

El isómero óptico se puede producir por un método conocido *per se*. Para ser específico, se usa un intermediario de síntesis ópticamente activo o el producto del racemato final se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

[0178]

El método de resolución óptica puede ser un método conocido *per se*, tales como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método de diastereómero, etc.

1) Método de recristalización fraccionada

Un método en donde se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinchonina, (-)-cinchonidina, brucina, etc.), que se separa por un método de

recristalización fraccionada, y si se desea, un isómero óptico libre se obtiene por una etapa de neutralización.

[0179]

2) Método de columna quiral

Un método en donde un racemato o una de sus sales se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (una columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, una mezcla de los isómeros ópticos se aplica a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM (fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y desarrollada con agua, varias soluciones amortiguadoras (por ejemplo, solución amortiguadora de fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) solo o en una mezcla para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DeX CB (fabricada por GL Sciences Inc.) y similares para permitir la separación.

[0180]

3) Método de diastereómero

Un método en donde se prepara una mezcla racémica en una

mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se obtiene en una sustancia única por un medio de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a tratamiento químico tal como hidrólisis y similares para separar una fracción del reactivo ópticamente activo, por lo cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I_0) o (I) contiene un grupo hidroxilo, o un grupo amino primario o secundario en una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma de éster o en la forma de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I_0) o (I) tiene un grupo carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un grupo alcohol ópticamente activo se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros en la forma amida, o en la forma éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte en un isómero óptico del compuesto original por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

[0181]

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) pueden ser cristales, y ellos están comprendidos en el compuesto (I_0) y el compuesto (I) si la forma del cristal es singular o una mezcla de las formas del cristal.

Los cristales del compuesto (I_0) o (I) se pueden producir por la cristalización del compuesto (I_0) o (I) de acuerdo con métodos de cristalización conocidos *per se*.

Los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización de una solución, un método de cristalización de vapor, un método de cristalización de los fundidos y similares.

[0182]

El "método de cristalización de una solución" es normalmente un método de cambio de un estado no saturado a un estado supersaturado por la variación de factores involucrados en la solubilidad de los compuestos (composición del solvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de solvente. Los ejemplos específicos de éstos incluyen un método de concentración, un método de enfriamiento lento, un método de reacción (un método de difusión, un método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de flujo y similares. Los ejemplos de solventes a usarse

incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), amidas ácidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos solventes se usan solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (por ejemplo, 1:1 a 1:100 (una relación de volumen)). Cuando sea necesario, se puede usar un cristal semilla.

El "método de cristalización de vapor" es, por ejemplo, un método de vaporización (un método de tubo sellado, un método de corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte químico, y similares.

El "método de cristalización de los fundidos" es, por ejemplo, un método de congelamiento normal (un método progresivo, un método de gradiente de temperatura, un método de Bridgman), un método de fusión zonal (un método de nivelado

zonal, un método de zona flotante), un método de crecimiento espacial (un método de VLS, un método de epitaxia en fase líquida) y similares.

[0183]

Los ejemplos preferibles del método de cristalización incluyen un método que comprende disolver el compuesto (I_0) o compuesto (I) en un solvente adecuado (por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol y similares, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano etc., etc.) a 20°C a 120°C, y enfriar la solución obtenida a una temperatura (por ejemplo, 0 - 50°C, con preferencia 0 - 20°C) no mayor que la temperatura de disolución, y similares. En este caso, se puede hacer pasar un gas nitrógeno y similares para evaporar el solvente.

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

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

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

[0184]

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

El compuesto (I_0) y el compuesto (I) pueden ser co-cristales o sales de co-cristal farmacéuticamente aceptables En la presente, los co-cristales o las sales de co-cristal significan sustancias cristalinas que consisten en dos o más clases de sólidos particulares a temperatura ambiente,

teniendo cada uno propiedades físicas diferentes (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad etc.). Los co-cristales y las sales de co-cristal se pueden producir por un método de co-cristalización conocido *per se*.

[0185]

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

[0186]

Un profármaco del compuesto (I_0) o (I) puede ser un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I_0) o (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I_0) o (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-

il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, ter-butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I_0) o (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxi en el compuesto (I_0) o (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I_0) o (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I_0) o (I) a una esterificación con etilo, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxicarboniletilo, metilamidación, etc.) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I_0) o (I) por un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I_0) o (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I_0) o (I) en condiciones

fisiológicas, tales como las que se describen en IIAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, páginas 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN (1990).

[0187]

El compuesto (I_0) o (I) o uno de sus profármacos (de aquí en adelante algunas veces abreviado como "el compuesto de la presente invención" en la presente memoria descriptiva) tiene una acción activadora superior del receptor 5-HT_{2C} de serotonina.

Por otra parte, el compuesto de la presente invención es útil como medicamento, ya que tiene superior capacidad de absorción oral y es de baja toxicidad y seguro.

[0188]

Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco que mejora, previene o trata todas las enfermedades asociadas con 5-HT_{2C} de serotonina en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, bovinos, equinos, porcinos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, gatos, perros, ovejas, cabras y similares), por ejemplo, enfermedades que se describen a continuación en (1) - (19):

(1) enfermedades de las vías urinarias inferiores [por

ejemplo, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, síntomas de recolección urinaria (por ejemplo, frecuencia urinaria diaria, nocturia, urgencia urinaria, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria por rebosamiento, otra incontinencia urinaria, sensación de vejiga aumentada, disminuida o ausente etc.), síntoma de micción (por ejemplo, chorro de orina débil, chorro de orina dividido, chorro rociado, chorro de orina intermitente, aplazamiento de la micción, esfuerzo en la micción, goteo terminal etc.), síntoma pos-micción (por ejemplo, sensación de orina residual, goteo pos-micción etc.), síntoma debido a las relaciones sexuales (por ejemplo, dolor coital, sequedad vaginal, incontinencia urinaria etc.), síntoma debido al prolapso de órganos pélvicos (por ejemplo, sensación de cuerpo extraño, lumbago etc.), dolor en órganos genitales o dolor en las vías urinarias inferiores (por ejemplo, dolor vesical, dolor uretral, pudendalgia, vaginodinia, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico etc.), síndrome doloroso de órganos genitales o vías urinarias (por ejemplo,

síndrome de vejiga dolorosa, síndrome doloroso uretral, síndrome de pudendalgia, síndrome vaginal, síndrome doloroso escrotal, síndrome doloroso perineal, síndrome doloroso pélvico etc.), síntoma de síndrome que sugiere disfunción de las vías urinarias inferiores (por ejemplo, síndrome de vejiga hiperactiva, un síntoma de las vías urinarias inferiores que sugiere obstrucción de la salida de la vejiga etc.), poliuria, urolitiasis (por ejemplo, cálculo ureteral)];

(2) enfermedades metabólicas [por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes insulinodependiente, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, neuropatía diabética etc.), tolerancia alterada a la glucosa, obesidad (por ejemplo, mastocitosis maligna, obesidad exógena, obesidad hiperinsulinar, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del cuerpo superior, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, mastocitosis sistémica, obesidad simple, obesidad central,), hiperplasia prostática benigna, disfunción sexual];

(3) enfermedades del sistema nervioso central [por ejemplo,

enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Down, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), corea de Huntington, neuropatía diabética, esclerosis múltiple etc.), enfermedades mentales (por ejemplo, esquizofrenia, depresión, manía, neurosis de ansiedad, neurosis obsesiva compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, dependencia del alcohol, dependencia de fármacos, ansiedad, estado mental ansioso, anormalidad emocional, ciclotimia, hiperexcitabilidad nerviosa, autismo, mareo, adicción, deseo sexual bajo, etc.), trastornos del sistema nervioso central y nervios periféricos (por ejemplo, trauma cefálico, daño medular, edema cerebral, trastornos de la función sensorial, anormalidad de la función sensorial, trastornos de la función nerviosa autónoma, anormalidad de la función nerviosa autónoma, lesión por latigazo cervical, etc.), trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia senil, amnesia, demencia cerebrovascular etc.), trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral y similares y sus secuelas o complicaciones, accidente cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, encefalopatía hipertensiva, trastorno

de la barrera hematoencefálica, etc.), recurrencia y secuelas de los trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntomas neurales, síntomas mentales, síntomas subjetivos, trastornos de las actividades diarias etc.), hipofunción del sistema nervioso central después de la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales, trastorno o anormalidad de la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral o circulación renal, trastorno del sueño];

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

(5) enfermedades de órganos digestivos [por ejemplo, un síndrome de colon irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedades causadas por una bacteria gramnegativa ureasa positiva espiralada (por ejemplo, Helicobacter pilori, etc.) (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, etc.), cáncer gástrico, trastorno posgastrostomía, indigestión, úlcera esofágica, pancreatitis, pólipo del colon, colelitiasis, hemorroides, úlcera péptica, ileítis situacional, gula, estreñimiento, diarrea, borborigmos, etc.];

(6) enfermedades inflamatorias o alérgicas [por ejemplo,

rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxia, dermatitis, herpes, psoriasis, bronquitis, expectoración, retinopatía, inflamación posoperatoria y postraumática, regresión de hinchazón, faringitis, cistitis, meningitis, enfermedad ocular inflamatoria];

(7) osteoartropatías [por ejemplo, artritis reumatoide (por ejemplo, artritis reumatoide), artritis deformante, mielitis reumatoide, osteoporosis, crecimiento anormal de las células, fractura ósea, refractura de huesos, osteomalacia, osteopenia, enfermedad de Paget del hueso, mielitis rígida, destrucción del tejido articular por gonartrosis deformante o enfermedades similares a éstas];

(8) enfermedades respiratorias [por ejemplo, síndrome de resfrío, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombo pulmonar/obliteración pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, neumonía intersticial, silicosis, síndrome de distrés respiratorio del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tos];

(9) enfermedades infecciosas [por ejemplo, enfermedades infecciosas por VIH, enfermedades infecciosas virales debido al citomegalovirus, virus de influenza, herpes virus y

similares, enfermedades infecciosas por rickettsia, enfermedades infecciosas bacterianas, enfermedades de transmisión sexual, neumonía por carinii, enfermedad infecciosa por Helicobacter pilori, enfermedades infecciosas fúngicas sistémicas, tuberculosis, enfermedades infecciosas estafilocócicas invasivas, encefalitis viral aguda, meningitis bacteriana aguda, encefalitis por SIDA, septicemia, septicemia, *sepsis gravis*, shock séptico, shock endotóxico, síndromes de shock tóxico];

(10) neoplasias malignas [por ejemplo, cáncer de mama primario, metastático o recurrente, cáncer prostático, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, neoplasias malignas colorrectales (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer anal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, neoplasias malignas de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de la lengua, cáncer de faringe, cáncer laríngeo), tumor cerebral, schwanoma, cáncer pulmonar amicrocítico, cáncer pulmonar microcítico, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer del conducto biliar, neoplasias malignas uterinas (por ejemplo, cáncer del cuerpo uterino, cáncer cervical), cáncer ovárico, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de piel, hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, cáncer

tiroideo, cáncer óseo, fibroma vascular, retinosarcoma, cáncer de pene, cáncer sólido de la infancia, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, tumores fibroides del útero, osteoblastoma, osteosarcoma, condrosarcoma, mesotelioma canceroso, tumores tales como leucemia y similares, enfermedad de Hodgkin];

(11) enfermedades circulatorias [por ejemplo, síndromes arteriocoronarios agudos (por ejemplo, infarto agudo de miocardio, angina inestable, etc.), oclusión arterial periférica, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Buerger, restenosis después de la intervención de arteria coronaria (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), aterectomía coronaria direccional (DCA), implantes de endoprótesis, etc.), restenosis después de derivación coronaria-arterial, restenosis después de intervención (por ejemplo, angioplastia, aterectomía, endoprótesis, etc.) u operación de derivación en otras arterias periféricas, enfermedades cardíacas isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, angina, etc.), miocarditis, claudicación intermitente, infarto lagunar, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), insuficiencia cardíaca (por ejemplo,

insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica que incluye insuficiencia cardíaca congestiva), arritmia, progreso de la placa arteriosclerótica, trombosis, hipertensión, zumbido de oídos hipertensivo, hipotensión];

(12) dolores [por ejemplo, cefalea, migraña, neuralgia, dolor de órganos pélvicos (que incluye dolor vesical];

(13) enfermedades autoinmunitarias [por ejemplo, enfermedad del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, poliarteritis, *miastenia gravis*, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet];

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

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

(16) enfermedades renales [por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, complicaciones de la diálisis, trastornos orgánicos que incluyen nefropatía por radiación, nefropatía diabética];

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

primario];

(18) enfermedades ginecológicas [por ejemplo, prolapso de órganos (por ejemplo, prolapso de órganos pélvicos, prolapso genital, prolapso de vejiga, prolapso rectal, prolapso uretral, hipermovilidad uretral, enterocele, rectocele, cistocele, laceración del cuerpo perineal, hernia del piso pélvico), trastorno climatérico, toxicosis gestacional, endometriosis, histeromioma, enfermedad ovárica, enfermedad mamaria, síndrome premenstrual y similares]; y

(19) otras enfermedades [por ejemplo,

(a) rechazo al trasplante (por ejemplo, rechazo pos-transplante, policitemia postransplante, hipertensión, trastorno orgánico, hipertrofia vascular o enfermedad injerto versus huésped),

(b) anormalidad de las características de la sangre y/o los componentes de la sangre (por ejemplo, aumento de la agregación plaquetaria, anormalidad de la deformabilidad de los eritrocitos, aumento de la adhesividad leucocitaria, aumento de la viscosidad sanguínea, policitemia, peliosis vascular, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC), mielopatía múltiple),

(c) enfermedades de la dermis (por ejemplo, queloide, hemangioma, psoriasis, pruritos),

(d) enfermedades oftálmicas (por ejemplo, glaucoma, enfermedad de hipertensión ocular),

(e) enfermedades otorrinolaringológicas (por ejemplo, síndrome de Menuel, zumbido de oídos, trastorno del gusto, mareos, desequilibrio, disfagia),

(f) enfermedades debidas a factores ambientales y/o ocupacionales (por ejemplo, trastorno por radiación, trastornos por rayos ultravioleta/rayos infrarrojos/rayos láser, mareo de altura),

(g) ataxia, rigidez, tremor, alteración del movimiento, aquinesia,

(h) síndrome de fatiga crónica,

(i) síndrome de muerte súbita del lactante,

(j) hipo, y

(k) enfermedades que causan palpitación, vértigo, ardor de estómago o similares.

[0189]

El compuesto de la presente invención es particularmente útil como activador del receptor 5-HT_{2C} de serotonina, un fármaco para la mejora, profilaxis o el tratamiento de

síntomas de las vías urinarias inferiores, un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de obesidad y un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de prolapso de órganos. Cuando el síntoma de las vías urinarias inferiores es una enfermedad específica, el compuesto de la presente invención es particularmente útil como un fármaco para la mejora, profilaxis o el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés.

[0190]

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención (de aquí en adelante abreviado como "el medicamento de la presente invención") puede ser una preparación con cualquier forma, tal como un comprimido (que incluye comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de desintegración oral, comprimido bucal, y similares), pastilla, polvo, gránulo, cápsula (que incluye cápsula blanda, microcápsula), pastillas de disolución oral, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, películas (por ejemplo, películas de desintegración

oral, película parche para membrana mucosa de la cavidad oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección, intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), glóbulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), gotas oculares y similares.

[0191]

El medicamento de la presente invención se puede producir por un método convencional tal como combinación, amasado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento, tratamiento de esterilización, emulsión y similares, de acuerdo con la forma de la preparación. Como en la producción de la preparación, por ejemplo, cada artículo se puede referir a las Japanese Pharmacopoeia Preparation General Rules y similares. Además, la preparación de la presente invención se puede formar en una preparación de liberación sostenida que contiene un ingrediente activo y un compuesto polimérico biodegradable. La preparación de liberación sostenida se puede producir de acuerdo con el método que se describe en JP-A-9-263545.

[0192]

En el medicamento de la presente invención, si bien el contenido del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, generalmente es 0,01 - 100% en peso, con preferencia 0,1 - 50% en peso, con más preferencia aproximadamente 0,5 - 20% en peso, con respecto a la preparación total.

[0193]

El compuesto de la presente invención se puede usar solo como el medicamento de la presente invención, o en una mezcla con un portador farmacológicamente aceptable, adecuado, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido algínico, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.), desintegrantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, talco, etc.), diluyentes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina fisiológica, etc.) y, según corresponda, con los aditivos (por ejemplo, un estabilizante, un conservante,

un colorante, una fragancia, un agente solubilizante, un emulsionante, una solución amortiguadora, un agente isotónico, etc.) y similares, por métodos ordinarios. Se pueden administrar en forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraórgano, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, vaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración en la vecindad del tumor etc., y administración directa en la lesión). El medicamento de la presente invención también se puede formar como una preparación para administración tópica y administrarse en forma directa a la parte afectada de una enfermedad articular. En este caso, es preferible una inyección.

[0194]

Para la formulación en una inyección, por ejemplo, el compuesto de la presente invención se formula en una suspensión acuosa con un agente dispersante (por ejemplo, tensioactivos tales como Tween 80, HCO-60 y similares, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, ácido hialurónico y similares, polisorbato etc.), conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno

etc.), agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa etc.), solución amortiguadora (por ejemplo, carbonato de calcio etc.), agente de ajuste de pH (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio etc.) y similares para dar una preparación práctica para inyección. Además, se puede obtener una suspensión oleosa por la dispersión del compuesto de la presente invención junto con un aceite vegetal, tales como aceite de sésamo, aceite de maíz y similares o una de sus mezclas con un fosfolípido tal como lecitina y similares, o triglicérido de cadena media (por ejemplo, migliol 812, etc.) para dar una inyección usada en la actualidad.

[0195]

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

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

(1) Otros fármacos para tratar incontinencia urinaria por estrés

Agonistas del receptor α1 de adrenalina (por ejemplo,

clorhidrato de efedrina, clorhidrato de midodrina), agonistas del receptor β2 de adrenalina (por ejemplo, clenbuterol), inhibidores de la recaptación de noradrenalina, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (por ejemplo, duloxetina), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de imipramina), agentes anticolinérgicos o estimulantes del músculo liso (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina, clorhidrato de celimeverina), fármacos de hormonas femeninas (por ejemplo, estrógeno conjugado (premarina), estriol) y similares.

[0196]

(2) Agentes para tratar diabetes

Preparaciones de insulina [por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas de páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas por una técnica de ingeniería genética usando *Escherichia coli* o una levadura, insulina zinc; insulina zinc protamina; un fragmento o un derivado de insulina (por ejemplo, INS-1, etc.) y similares], sensibilizadores de insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, IM-440, GI-262570, KRP-297, FK-614, CS-011, etc.), inhibidores de α-

glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, etc.) y otros secretagogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su sal de hidrato de calcio, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, etc.), agonistas β3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.) y similares.

[0197]

(3) Agentes para tratar complicaciones diabéticas

Inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860),

minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, etc.), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiaprida, etc.) y similares.

[0198]

(4) Agentes antihiperlipidémicos

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

[0199]

(5) Agentes hipotensores

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delaprilo, etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, losartán, candesartán cilexetilo, etc.), antagonistas de calcio (por

ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

[0200]

(6) Agentes antiobesidad

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

[0201]

(7) Agentes diuréticos

Derivados de xantina (por ejemplo, salicilato sódico de teobromina, salicilato cálcico de teobromina, etc.), preparaciones de tiazidas (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones anti-

aldosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefruside, indapamida, etc.), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc.

[0202]

(8) Agentes quimioterapéuticos

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

[0203]

(9) Agentes inmunoterapéuticos

Componentes derivados de microorganismos o bacterias (por ejemplo, derivados de dipéptido muramilo, picibanilo, etc.), polisacáridos inmunopotenciadores (por ejemplo,

lentinano, esquizofilano, krestin, etc.), citocinas manipuladas genéticamente (por ejemplo, interferones, interleucinas (IL), etc.), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Entre éstos, se prefieren IL-1, IL-2 y IL-12.

[0204]

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

Derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, páginas 213-225, 1994], el agente farmacéutico metoclopramida, el agente farmacéutico tetrahidrocannabinol (las referencias anteriores se aplican a ambos), fármacos que mejoran el metabolismo de grasas (por ejemplo, ácido eicosapentaenoico, etc.) [British Journal of Cancer, vol. 68, páginas 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1, anticuerpos para factores inductores de caquexia tales como TNF-α, LIF, IL-6 y oncostatina M, y similares.

[0205]

(11) Agentes antiinflamatorios

Esteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.),

hialuronato de sodio, inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

[0206]

(12) Misceláneos

Inhibidores de la glucosilación (por ejemplo, ALT-711, etc.), fármacos promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, I-128, VX853, prosaptida, etc.), fármacos que actúan en el sistema nervioso central (por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, etc.), anticonvulsivos (por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la captación de indolamina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor GABA (por ejemplo, gabapentina), inhibidores de la captación de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas del receptor α_2 (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina),

inhibidores de proteína cinasa C (por ejemplo, LI-333531), fármacos antiansiedad (por ejemplo, benzodiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina), antagonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, haloperidol), agonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, citrato de tandospirona, sumatriptan), antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de ciproheptadina, ondansetrón), inhibidores de la captación de serotonina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), hipnóticos (por ejemplo, triazolam, zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes bloqueadores del receptor α_1 (por ejemplo, tamsulosina, silodosina, naftopidilo), relajantes musculares (por ejemplo, baclofeno), agentes de apertura del canal de potasio (por ejemplo, nicorandilo, agentes bloqueadores del canal de potasio (por ejemplo, nifedipina), agentes para prevenir y/o tratar enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, L-dopa), agentes para prevenir y/o tratar esclerosis múltiple (por ejemplo, interferón β-1a), inhibidores del receptor de histamina H_1 (por ejemplo,

clorhidrato de prometazina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, lansoprazol, omeprazol), agentes antitrombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), antagonistas del receptor NK-2 (por ejemplo, derivados de piperidina (GR159897, GR149861, SR48968(saredutant), SR144190, IM35375, IM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc.), derivados de perhidroisoindol (por ejemplo, RPR-106145, etc.), derivados de quinolina (por ejemplo, SB-414240, etc.), derivados de pirrolopirimidina (por ejemplo, ZM-253270, etc.), derivados del pseudopéptido (por ejemplo, MEN11420(nepadutant), SCH217048, L-659877, PD-147714(CAM-2291), MEN10376, S16474, etc.), los demás (GR100679, DNK333, GR94800, UK-224671, MEN10376, MEN10627), o una de sus sales, etc.), agentes para tratar la infección por VIH (por ejemplo, saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), agentes para tratar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (por ejemplo, salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast), etc.

[0207]

Los agentes anticolinérgicos incluyen por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, bromuro de butilscopolamina, bromuro de

propantelina, bromuro de metilbenactizio, bromuro de mepenzolato, flavoxato, pirenzepina, bromuro de ipratropio, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una de sus sales (por ejemplo, sulfato de atropina, bromuro de hidrógeno escopolamina, bromuro de hidrógeno homatropina, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de pirenzepina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.) y similares, con preferencia, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una de sus sales (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.). Además, se pueden usar los inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina, etc.) y similares.

[0208]

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

[0209]

En una combinación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de éste y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de éste se pueden administrar al sujeto de administración en forma simultánea, o se pueden administrar en tiempos diferentes. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis clínicamente usada y se puede seleccionar de modo apropiado de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

[0210]

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

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

(2) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por la misma vía de administración.

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

(4) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran en forma simultánea por vías de administración diferentes.

(5) El compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se producen en forma separada para dar dos clases de preparaciones que se administran por vías de administración diferentes en tiempos diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención; el fármaco concomitante se administran en este orden, o en el orden inverso).

[0211]

En un medicamento que usa el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en combinación (de aquí

en adelante abreviado como "el agente de combinación de la presente invención"), la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se puede determinar de modo apropiado de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad y similares.

Por ejemplo, si bien el contenido del compuesto de la presente invención en el fármaco de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, generalmente es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, con más preferencia aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación total.

[0212]

Si bien el contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, generalmente es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso, con preferencia aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, con más preferencia aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20% en peso, con respecto a la preparación

total.

Si bien el contenido del aditivo tal como un portador y similares en el agente de combinación de la presente invención varía dependiendo de la forma de la preparación, generalmente es aproximadamente 1 a aproximadamente 99,99% en peso, con preferencia aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso, con respecto a la preparación total.

Contenidos similares se pueden emplear cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se formulan de modo independiente.

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

[0213]

Cuando el agente de combinación de la presente invención

es una preparación de liberación sostenida, la dosis varía dependiendo de la clase y contenido del compuesto de la presente invención, la forma farmacéutica, el período de liberación sostenida del fármaco, el animal sujeto de la administración (por ejemplo, mamíferos tales como seres humanos, ratas, ratones, gatos, perros, conejos, ganado vacuno, porcino y similares) y el objeto de administración. Para la administración parenteral, por ejemplo, se necesita liberar solo aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención en una semana de la preparación administrada.

[0214]

La dosis del fármaco concomitante se puede ajustar dentro de un rango tal que no cause problemas de efectos secundarios. La dosis diaria de fármaco concomitante varía dependiendo de la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso y sensibilidad del sujeto al que se administra, el tiempo e intervalo de la administración, las propiedades, la formulación y las clases de la preparación farmacéutica, las clases de ingredientes activos, etc., y no está particularmente limitado. En el caso de la administración oral, una dosis diaria en términos de fármacos está

usualmente en el orden de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, con preferencia aproximadamente 0,01 a 500 mg, y con más preferencia aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de peso corporal de mamíferos, que se puede administrar una vez por día o en dos a cuatro porciones divididas por día.

[0215]

Cuando se administra el agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar en forma simultánea, o administrar en forma escalonada. En el caso de la administración escalonada, el intervalo de tiempo varía dependiendo de los ingredientes activos que se administran, la formulación y la vía de administración. Por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, el compuesto de la presente invención se puede administrar 1 minuto a 3 días, con preferencia 10 minutos a 1 día, con más preferencia 15 minutos a 1 hora, después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, el fármaco concomitante se puede administrar de 1 minuto a 1 día, con preferencia 10 minutos a 6 horas, con más preferencia 15 minutos a 1 hora, después de la administración del compuesto de la presente

invención.

[0216]

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

Ejemplos

[0217]

La presente invención se describe adicionalmente en detalle con los Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales que no pretenden restringir la invención y se pueden modificar sin apartarse del alcance de la invención.

En los Ejemplos de referencia y los Ejemplos, se realizó cromatografía en columna usando Purif-8 o Purif-α2 fabricada por MORITEX y bajo observación con un detector UV. El gel de sílice usado para la cromatografía en columna fue Purif-Pack fabricado por MORITEX. La temperatura ambiente generalmente significa una temperatura de aproximadamente 10°C a 30°C.

Las abreviaturas de los Ejemplos y los Ejemplos de referencia significan lo siguiente.

LC: cromatografía líquida

MS: espectro de espectrometría de masas

ESI: método de electroaspersión

m/z: pico de ión molecular

RMN: espectro de resonancia magnética nuclear

Hz: hertz

J: constante de acoplamiento

m: multiplete

q: cuarteto

t: triplete

d: doblete

dd: doble doblete

s: singlete

br: ancho

dt: doble triplete

dq: doble cuarteto

td: triple doblete

brs: ancho del singlete

Ac: grupo acetilo

^{t}Bu: grupo ter-butilo

Boc: grupo ter-butiloxicarbonilo

Et: grupo etilo

F: grupo fenilo

N: normal concentración

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

DMSO: dimetilsulfóxido

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: dimetoxietano

TFA: ácido trifluoroacético

Boc_2O: bicarbonato de di-ter-butilo

XFos: diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfino

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

10%Pd/C: 10% paladio/carbón

$20\%Pd(OH)_2/C$: 20% hidróxido de paladio/carbón

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

[0218]

LC-MS en los Ejemplos y los Ejemplos de referencia se midieron en las siguientes condiciones.

Análisis por LC-MS

Dispositivo de medición: Sistema Waters LC-MS

HPLC: Agilent HP1100

MS: Micromass ZQ

Condiciones de HPLC

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

Solvente: SOLUCIÓN A; 0,05% agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,05% acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético

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

Volumen de inyección: 2 µL, velocidad de flujo: 0,5 ml/min, método de detección: UV220 nm

Condiciones MS

Método de ionización: ESI

[0219]

La purificación por HPLC preparativa en los Ejemplos y Ejemplos de referencia se realizó en las siguientes condiciones.

Dispositivo: Sistema de purificación de alto rendimiento Gilson Inc.

Columna: CombiPrep ODS-A S-5 µm, 50×20 mm (IMC)

Solvente: SOLUCIÓN A; 0,1% agua que contiene ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; 0,1% de acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético

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

Velocidad de flujo: 25 ml/min, método de detección: UV220 nm

[0220]

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

Instrumento: Sistema de purificación de alto rendimiento Gilson

Columna: Combiprep Hidrosfere C18, 50X20 mm (IMC)

Solvente: SOLUCIÓN A; agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético, SOLUCIÓN B; acetonitrilo que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético

Ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 1,00 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 5,20 min

(SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=60/40), 5,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,40 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=5/95), 6,50 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2), 6,60 min (SOLUCIÓN A/SOLUCIÓN B=98/2)

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

[0221]

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

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

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

Voltaje del tubo: 40 kV

Corriente del tubo: 50 mA

Velocidad de barrido: 6°/min

Ángulo de difracción (2θ): 2 - 35°

[0222]

Ejemplo de referencia 1

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

A una solución de 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (1,194 g), N-benciletanolamina (1,02 g) y ácido acético (2,0 ml) en THF (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio

(2,87 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→25% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,47 g, 70%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,77-2,89 (m, 2H), 3,42 (brs, 1H), 3,63 (t, J=4,90 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 7,17-7,36 (m, 5H), 8,46 (s, 1H)

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

[0223]

Ejemplo de referencia 2

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

A una solución de 2-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}etanol (3,425 g) en THF (100 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (1,48 g) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento en

hielo. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→25% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,59 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ3,00-3,17 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,25-4,35 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H), 8,23 (s, 1H)

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

[0224]

Ejemplo de referencia 3

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

A una solución de 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (3,0 g), (2S)-1-(bencilamino)propan-2-ol (3,36 g) y ácido acético (4,9 ml) en THF (50 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,18 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso. La fase

orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→25% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,48 g, 63%) en forma de un aceite amarillo pálido.

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

[0225]

Ejemplo de referencia 4

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

A una solución de (2S)-1-{bencil[(3,5-dicloropirazin-2-il)metil]amino}propan-2-ol (3,48 g) en THF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (513 mg) bajo enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento en hielo. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→20% acetato de etilo/hexano) para dar el

compuesto del título (1,60 g, 52%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,40 (d, J=6,44 Hz, 3H), 2,86-3,03 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,84-3,95 (m, 1H), 4,04-4,13 (m, 1H), 4,28-4,52 (m, 1H), 7,03-7,46 (m, 5H), 8,21 (s, 1H)

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

[0226]

Ejemplo de referencia 5

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

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (493 mg), ácido ciclopropilborónico (280 mg), acetato de paladio (20 mg), triciclopropilfosfino (51 mg) y ter-butóxido de potasio (663 mg) en tolueno (8 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→25% acetato de etilo/hexano) para dar el

compuesto del título (79,9 mg, 16%) en forma de un aceite incoloro.

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

[0227]

Ejemplo de referencia 6

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

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

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,05 (quinteto, 2H), 2,50-2,69 (m, 2H), 2,70-

2,88 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,20-4,39 (m, 2H), 6,6$_{1-6}$,78 (m, 1H), 7,12-7,47 (m, 5H), 8,28 (s, 1H)

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

[0228]

Ejemplo de referencia 7

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

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

en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,35 (d, J=6,06 Hz, 6H), 2,9_{1-3},11 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,26 (septeto, J=6,18 Hz, 1H), 7,12-7,45 (m, 5H), 7,82 (s, 1H)

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

[0229]

Ejemplo de referencia 8

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

A una solución de (1R)-1-ciclopropiletanol (130 mg) en tolueno (3 ml) se añadió hidruro de sodio (120 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min. Una mezcla de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (415 mg), BINAP (41 mg), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg) y tolueno (3 ml) se añadió, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el producto resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 5→50% acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto del título (329 mg, 67%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,25-0,35 (m, 1H), 0,36-0,48 (m, 1H), 0,48-0,60 (m, 2H), 1,02-1,20 (m, 1H), 1,39 (d, J=6,06 Hz, 3H), 2,9$_{1-3}$,13 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,59 (dq, J=8,52, 6,25 Hz, 1H), 7,09-7,43 (m, 5H), 7,86 (s, 1H)

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

[0230]

Ejemplo de referencia 9

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

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (322 mg), morfolina (0,13 ml), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg), XFos (45 mg) y ter-butóxido de sodio (282 mg) en tolueno (10 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 16→100%

acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (259 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,97-3,08 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,77-3,87 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 4,17-4,32 (m, 2H), 7,17-7,41 (m, 5H), 7,74 (s, 1H)

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

[0231]

Ejemplo de referencia 10

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

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (208 mg), (3R)-3-metilmorfolina (115 mg), $Pd_2(dba)_3$ (21 mg), XFos (44 mg) y ter-butóxido de sodio (145 mg) en tolueno (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 9→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (126 mg, 60%)

en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,28 (d, J=6,82 Hz, 3H), 2,97-3,05 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,49, 3,79 Hz, 1H), 3,60 (td, J=11,74, 3,03 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,00 (dd, J=11,36, 3,79 Hz, 1H), 4,20-4,34 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,69 (s, 1H)

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

[0232]

Ejemplo de referencia 11

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

Una suspensión de (6S)-8-bencil-3-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (301 mg), morfolina (0,11 ml), $Pd_2(dba)_3$ (19 mg), XFos (40 mg) y ter-butóxido de sodio (250 mg) en tolueno (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 9→50% acetato de etilo/hexano) para

dar el compuesto del título (70 mg, 20%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,37 (d, J=6,06 Hz, 3H), 2,77-3,00 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 5H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,27-4,42 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,72 (s, 1H)

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

[0233]

Ejemplo de referencia 12

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

Una suspensión de (6S)-8-bencil-3-cloro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (313 mg), (3R)-3-metilmorfolina (164 mg), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg), XFos (62 mg) y ter-butóxido de sodio (208 mg) en tolueno (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 9→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (233 mg, 61%)

en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,27 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,37 (d, J=6,78 Hz, 3H), 2,78-2,98 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,43, 3,77 Hz, 1H), 3,59 (td, J=11,68, 3,01 Hz, 1H), 3,69-3,79 (m, 4H), 3,83 (d, J=14,69 Hz, 2H), 3,93-4,04 (m, 2H), 4,2_{1-4},40 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,66 (s, 1H)

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

[0234]

Ejemplo de referencia 13

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

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (498 mg), N-metilpropan-2-amina (0,29 ml), $Pd_2(dba)_3$ (50 mg), XFos (104 mg) y ter-butóxido de sodio (348 mg) en tolueno (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 9→50% acetato de

etilo/hexano), y posteriormente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (79 mg, 14%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,18 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,95-3,12 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,76 (quinteto, J=6,78 Hz, 1H), 7,15-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H)

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

[0235]

Ejemplo de referencia 14

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

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (308 mg), (3R)-3-etilmorfolina (193 mg), $Pd_2(dba)_3$ (31 mg), XFos (64 mg) y ter-butóxido de sodio (216 mg) en tolueno (6 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón con calentamiento a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de

sílice básico (gradiente de solvente: 5→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (132 mg, 33%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,93 (t, J=7,54 Hz, 3H), 1,56-1,77 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 3,01 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 3,24 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,5$_{1-3}$,69 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,87-4,02 (m, 6H), 4,23 (dd, J=4,90, 3,01 Hz, 2H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,67 (s, 1H)

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

[0236]

Ejemplo de referencia 15

3-Cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazina-2-carbaldehído

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (10 g), N-metilpropan-2-amina (10,5 ml), carbonato de potasio (13,9 g) y DMA (40 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas. Se añadió agua (80 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. Esto se usó sin purificación para la próxima reacción.

(Etapa 2)

Se añadió cloruro de fosforilo (12,3 ml) gota a gota a DMF (40 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas, se añadió agua (100 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→30% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11,9 g, 2 etapas 83%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,27 (d, J=6,59 Hz, 6H), 3,06 (s, 3H), 4,96 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 10,15 (s, 1H)

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

[0237]

Ejemplo de referencia 16

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

Triacetoxiborohidruro de sodio (12,8 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazina-2-

carbaldehído (8,6 g), N-benciletanolamina (7,3 g) y ácido acético (6,9 ml) en acetonitrilo (86 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (86 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 10→30% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15,1 g, cuantitativa) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,19 (d, J=6,59 Hz, 6H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,59-4,78 (m, 1H), 7,14-7,38 (m, 5H), 7,85 (s, 1H)

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

[0238]

Ejemplo de referencia 17

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

A una solución de ter-butóxido de potasio (5,8 g) en DMF

(45 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (15,1 g) en DMF (30 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 10% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (11 g, 87%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17 (d, J=6,59 Hz, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,99-3,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,18-4,30 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 1H), 7,15-7,42 (m, 5H), 7,63 (s, 1H)

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

[0239]

Ejemplo de referencia 18

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

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (40 g), (3R)-3-metilmorfolina p-tosilato (91 g), carbonato de potasio (112

g) y DMSO (300 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. Esto se usó sin purificación para la próxima reacción.

(Etapa 2)

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (64 ml) a DMF (200 ml) a -10°C a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 min, y una solución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (100 ml) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, agua (300 ml) se añadió a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (26,7 g, 2 etapas 41%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,41 (d, J=6,40 Hz, 3H), 3,3$_{1-3}$,52 (m, 1H), 3,61 (td, J=11,96, 2,83 Hz, 1H), 3,7$_{1-3}$,80 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 1H), 4,07 (dd, J=11,68, 3,77 Hz, 1H), 4,15 (d, J=12,06 Hz, 1H), 4,38-4,55 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

[0240]

Ejemplo de referencia 19

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

Triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazina-2-carbaldehído (1,04 g), N-benciletanolamina (0,78 g) y ácido acético (0,74 ml) en acetonitrilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,65 g, cuantitativa) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,27 (d, J=7,2 Hz, 3H), 2,69-2,81 (m, 2H), 3,26 (td, J=12,7, 3,8 Hz, 1H), 3,50-3,66 (m, 3H), 3,68-3,92 (m, 7H), 4,01 (dd, J=11,5, 4,0 Hz, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,90 (s, 1H).

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

[0241]

Ejemplo de referencia 20

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

Se añadió ter-butóxido de potasio (0,59 g) a una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (1,65 g) en DMF (50 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 5→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,32 g, 89%) en forma de sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,28 (d, J=6,8 Hz, 3H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,25 (td, J=12,5, 4,0 Hz, 1H), 3,60 (td, J=11,7, 3,0 Hz, 1H), 3,68-3,86 (m, 5H), 3,92 (s, 2H), 4,00 (dd, J=11,3, 3,4 Hz, 1H), 4,18-4,34 (m, 3H), 7,16-7,42 (m, 5H), 7,69 (s, 1H).

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

[0242]

Ejemplo de referencia 21

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

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,49 g), 2-metilpiperidina (1,76 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y DMA (10 ml) se agitó a 80°C durante 22 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→20% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,85 g, 87%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,20 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,61-1,87 (m, 5H), 2,98 (td, J=12,9, 3,0 Hz, 1H), 4,06-4,25 (m, 1H), 4,5$_{1-4}$,67 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

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

[0243]

Ejemplo de referencia 22

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

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,62 ml) a DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución de 2-cloro-6-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina (1,85

g) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a esta. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, se añadió agua (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (1,18 g, 57%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,30 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,46-1,65 (m, 1H), 1,65-1,92 (m, 5H), 3,13 (td, J=13,3, 3,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J=13,2 Hz, 1H), 4,80 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 240$(M+H)^+$.

[0244]

Ejemplo de referencia 23

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

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,56 g) a una solución de 3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído (1,18 g), N-benciletanolamina (0,83 g) y ácido acético (0,84 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso solución, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,63 g, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,19 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,43-1,83 (m, 7H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,96 (td, J=13,0, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (t, J=4,9 Hz, 2H), 3,72 (brs, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,49-4,59 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,91 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 375$(M+H)^+$.

[0245]

Ejemplo de referencia 24

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

A una solución de ter-butóxido de potasio (0,65 g) en DMF (4 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpiperidin-1-il)pirazin-2-

il]metil}amino)etanol (1,63 g) en DMF (4 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,27 g, 78%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,43-1,84 (m, 6H), 2,88-3,03 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,53-4,65 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,71 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 339$(M+H)^+$.

[0246]

Ejemplo de referencia 25

3-Cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído

(Etapa 1)

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,12 g), 2-metilpirrolidina (1,14 ml), carbonato de potasio (1,55 g) y DMA (7,5 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. Se añadió agua

(10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. Esto se usó sin purificación para la próxima reacción.

(Etapa 2)

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,39 ml) a DMF (6 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución del residuo obtenido en la etapa 1 en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a esta. La mezcla se agitó a 50°C durante 20 horas, se añadió agua (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,49 g, 2 etapas 88%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,30 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,83 (brs, 1H), 2,12 (brs, 4H), 3,54 (brs, 1H), 3,72 (brs, 1H), 7,91 (brs, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226 $(M+H)^+$.

[0247]

Ejemplo de referencia 26

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

Triacetoxiborohidruro de sodio (2,09 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazina-2-carbaldehído (1,49 g), N-benciletanolamina (1,19 g) y ácido acético (1,13 ml) en acetonitrilo (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso solución, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,82 g, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,22 (d, J=6,44 Hz, 3H), 1,74 (dt, J=5,02, 2,60 Hz, 1H), 1,95-2,17 (m, 3H), 2,71-2,77 (m, 2H), 3,3$_{1-3}$,44 (m, 1H), 3,5$_{1-3}$,63 (m, 3H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 2H),

3,81 (s, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,72 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361$(M+H)^+$.

[0248]

Ejemplo de referencia 27

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

A una solución de ter-butóxido de potasio (0,68 g) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-(bencil{[3-cloro-5-(2-metilpirrolidin-1-il)pirazin-2-il]metil}amino)etanol (1,82 g) en DMF (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,38 g, 85%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,22 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,73 (dt, J=4,71, 2,54 Hz, 1H), 1,91-2,17 (m, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,32-3,44

(m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 3H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,51 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 325$(M+H)^+$.

[0249]

Ejemplo de referencia 28

6-Cloro-N-metil-N-(1-metilpropil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,49 g), N-metilbutan-2-amina (1,31 ml), carbonato de potasio (2,07 g) y DMA (10 ml) se agitó a 80°C durante 40 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→20% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,43 g, 72%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,85 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,17 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,49-1,66 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 4,44-4,58 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

ESI-MS:m/z 200$(M)^+$.

[0250]

Ejemplo de referencia 29

3-Cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Cloruro de fosforilo (1,33 ml) se añadió gota a gota a DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución de 6-cloro-N-metil-N-(1-metilpropil)pirazin-2-amina (1,43 g) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas, se añadió agua (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,43 g, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,88 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,15-1,32 (m, 3H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 7,26 (s, 1H), 8,06 (brs, 1H), 10,14 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228$(M+H)^+$.

[0251]

Ejemplo de referencia 30

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

Triacetoxiborohidruro de sodio (2,0 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído (1,43 g), N-benciletanolamina (1,14 g) y ácido acético (1,08 ml) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→80% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,07 g, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,85 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,16 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 3H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,60 (t, J=4,92 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,45 (sxt, J=6,97 Hz, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 363$(M+H)^+$.

[0252]

Ejemplo de referencia 31

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

A una solución de ter-butóxido de potasio (0,77 g) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (2,07 g) en DMF (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→80% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,44 g, 77%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,80-0,89 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,44 Hz, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,45-4,59 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

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

[0253]

Ejemplo de referencia 32

6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (2,99 g), 1-ciclopropilmetanamina (2,14 g), carbonato de potasio (4,14 g) y DMA (20 ml) se agitó a 80°C durante 23 horas. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. Esto se usó sin purificación para la próxima reacción.

ESI-MS: m/z 184 $(M+H)^+$.

[0254]

Ejemplo de referencia 33

6-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpirazin-2-amina

A una solución de 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)pirazin-2-amina (0,60 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (3,06 ml, 1,6 M hexano solución) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 min, y yodometano (1,02 ml) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, y se agitó adicionalmente a 0°C durante 1 hora. Se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→15% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,46 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,25-0,32 (m, 2H), 0,51-0,59 (m, 2H), 0,93-1,11 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,43 (d, J=6,78 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 198$(M+H)^+$.

[0255]

Ejemplo de referencia 34

3-Cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Cloruro de fosforilo (0,43 ml) se añadió gota a gota a DMF (1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución de 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpirazin-2-amina (0,46 g) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas, se añadió agua (5 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase

acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→20% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,37 g, 71%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,34 (q, J=4,92 Hz, 2H), 0,55-0,68 (m, 2H), 1,01-1,16 (m, 1H), 1,57 (d, J=4,54 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,55 (d, J=6,82 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226$(M+H)^+$.

[0256]

Ejemplo de referencia 35

2-[Bencil({3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Triacetoxiborohidruro de sodio (0,51 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,37 g), N-benciletanolamina (0,29 g) y ácido acético (0,28 ml) en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso

solución, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,5 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,27 (q, J=4,92 Hz, 2H), 0,49-0,59 (m, 2H), 0,96-1,12 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,40 (d, J=6,82 Hz, 2H), 3,59 (t, J=4,92 Hz, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,17-7,37 (m, 5H), 7,88 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361$(M+H)^+$.

[0257]

Ejemplo de 36

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

A una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,50 g) en DMF (3 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (0,19 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,36 g, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,26 (q, J=4,90 Hz, 2H), 0,44-0,60 (m, 2H), 0,95-1,13 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,67 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 325$(M+H)^+$.

[0258]

Ejemplo de referencia 37

6-Cloro-N-ciclobutilpirazin-2-amina

Una solución de 2,6-dicloropirazina (4,47 g), ciclobutanamina (3,8 ml) y carbonato de potasio (6,20 g) en DMA (30 ml) se agitó a 80°C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→15% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,42 g, 80%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,70-1,99 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 2H), 4,16-4,31 (m, 1H), 4,91 (brs, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 184$(M+H)^+$.

[0259]

Ejemplo de referencia 38

6-Cloro-N-ciclobutil-N-metilpirazin-2-amina

A una solución de 6-cloro-N-ciclobutilpirazin-2-amina (535 mg) en THF (30 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M hexano solución, 2,4 ml) bajo una corriente de argón a -78°C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de yoduro de metilo (542 µL) en THF (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (492 mg, 85%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,67-1,82 (m, 2H), 2,10-2,35 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 4,58-4,73 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 198$(M+H)^+$.

[0260]

Ejemplo de referencia 39

3-Cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Cloruro de fosforilo (4,3 ml) se añadió gota a gota a DMF (20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 6-cloro-N-ciclobutil-N-metilpirazin-2-amina (4,61 g) en DMF (5 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 horas y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en hexano-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (3,46 g, 66%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,73-1,90 (m, 2H), 2,16-2,42 (m, 4H), 3,19 (s,

3H), 4,79 (brs, 1H), 8,03 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 226$(M+H)^+$.

[0261]

Ejemplo de referencia 40

2-[Bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Triacetoxiborohidruro de sodio (0,71 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,50 g), N-benciletanolamina (0,40 g) y ácido acético (0,38 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→60% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,74 g, 92%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,66-1,81 (m, 2H), 2,09-2,34 (m, 4H), 2,70-2,77 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,59 (t, J=5,09 Hz, 2H), 3,68

(brs, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,55-4,71 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 361$(M+H)^+$.

[0262]

Ejemplo de referencia 41

8-Bencil-N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,74 g) en DMF (4 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (0,28 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g, 71%) en forma de un aceite amarillo pálido.

ESI-MS: m/z 325$(M+H)^+$.

[0263]

Ejemplo de referencia 42

N-bencil-6-cloro-N-(1-metiletil)pirazin-2-amina

Una mezcla de 2,6-dicloropirazina (7,45 g), N-bencilpropan-2-amina (12,5 ml), carbonato de potasio (10,4 g) y DMA (50 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 2→10% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,55 g, 12%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,23 (d, J=6,78 Hz, 6H), 4,58 (s, 2H), 4,96 (quin, J=6,78 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 262$(M+H)^+$.

[0264]

Ejemplo de referencia 43

5-[Bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazina-2-carbaldehído

Cloruro de fosforilo (5,6 ml) se añadió gota a gota a DMF (12 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 min, y una solución de N-bencil-6-cloro-N-(1-metiletil)pirazin-2-amina

(3,40 g) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 100°C durante 13 horas, agua (50 ml) se añadió a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→20% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,42 g, 70%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,29 (d, J=6,78 Hz, 6H), 4,73 (s, 2H), 4,94-5,26 (m, 1H), 7,16-7,38 (m, 5H), 7,85 (brs, 1H), 10,12 (s, 1H).

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

[0265]

Ejemplo de referencia 44

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

Triacetoxiborohidruro de sodio (2,65 g) se añadió a una solución de 5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazina-2-carbaldehído (2,42 g), N-benciletanolamina (1,42 g) y ácido

acético (1,43 ml) en acetonitrilo (14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso solución, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,32 g, 94%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17-1,24 (m, 6H), 2,69-2,77 (m, 2H), 3,59 (t, J=5,27 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,80-4,99 (m, 1H), 7,14-7,39 (m, 10H), 7,63 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 425$(M+H)^+$.

[0266]

Ejemplo de referencia 45

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

A una solución de 2-[bencil({5-[bencil(1-metiletil)amino]-3-cloropirazin-2-il}metil)amino]etanol (3,32 g) en DMF (12 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (1,05 g)

a 0°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→30% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,55 g, 84%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,02 (dt, J=13,28, 6,73 Hz, 1H), 7,19-7,35 (m, 10H), 7,41 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 389$(M+H)^+$.

[0267]

Ejemplo de referencia 46

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

A una solución de N,8-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,55 g) en metanol (20 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (260 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante

2 horas. 20% de $Pd(OH)_2/C$ (500 mg) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,95 g, cuantitativa) en forma de un aceite incoloro.

ESI-MS: m/z 299$(M+H)^+$

[0268]

Ejemplo de referencia 47

3-[(1-Metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Boc_2O (1,56 g) se añadió a una solución de N-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (1,15 g) y trietilamina (1,10 ml) en acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con tetrahidrofurano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por recristalización (acetato de etilo-hexano) para dar un polvo incoloro. A una solución de éste en metanol (20 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (400 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. Se añadió

adicionalmente 20% de $Pd(OH)_2/C$ (400 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (1,24 g, 79%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,23 (d, J=6,40 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,9$_{1-4}$,03 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,39 (d, J=7,91 Hz, 1H), 4,60 (brs, 2H), 7,49 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 309$(M+H)^+$.

[0269]

Ejemplo de referencia 48

3-[(D_3)metil-(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (150 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (0,37 ml, solución de 1,6 M hexano) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y yoduro de metilo-D_3 (90 µL) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, y también a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La

fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→25% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (66 mg, 42%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 3,79-3,86 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,56-4,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H).

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

[0270]

Ejemplo de referencia 49

3-[Etil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (137 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió gota a gota hexametil disilazida de potasio (1,06 ml, 0,5 M tolueno solución) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y yodoetano (105 µL) se añadió gota a gota a ésta. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas, y adicionalmente a temperatura

ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (10 mg, 7%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,12-1,28 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,37 (q, J=7,16 Hz, 2H), 3,83 (d, J=4,52 Hz, 2H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,61 (brs, 2H), 4,74 (dt, J=13,56, 6,78 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 337$(M+H)^+$.

[0271]

Ejemplo de referencia 50

3-Cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído

Una solución de 2,6-dicloropirazina (4,47 g), N-metilpropan-1-amina (4,6 ml) y carbonato de potasio (6,20 g) en DMA (30 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y

se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar un producto bruto. Cloruro de fosforilo (5,5 ml) se añadió gota a gota a DMF (30 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadió una solución del producto bruto obtenido en DMF (10 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (4,76 g, 74%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,98 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,63-1,79 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,5$_{1-3}$,69 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

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

[0272]

Ejemplo de referencia 51

2-[Bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol

Triacetoxiborohidruro de sodio (0,74 g) se añadió a una solución de 3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído (0,50 g), N-benciletanolamina (0,42 g) y ácido

acético (0,40 ml) en acetonitrilo (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,75 g, 91%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,94 (t, J=7,54 Hz, 3H), 1,63 (d, J=7,54 Hz, 2H), 2,71-2,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,15-7,36 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

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

[0273]

Ejemplo de referencia 52

8-Bencil-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una solución de 2-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]etanol (0,75 g)

en DMF (4 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (0,29 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (50 mg, 8%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,93 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,61-1,70 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 3H), 3,4$_{1-3}$,50 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,19-4,25 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

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

[0274]

Ejemplo de referencia 53

8-Bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

A una solución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (213 mg) en THF (5 ml) se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (19 mg),

$Pd_2(dba)_3$ (21 mg) y hexametil disilazida de litio (1 M THF solución, 1,16 ml) bajo una corriente de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 20→100% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (97 mg, 49%) en forma de sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,93-3,08 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,43 (brs, 2H), 7,00-7,45 (m, 5H), 7,64 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 257$(M+H)^+$.

[0275]

Ejemplo de referencia 54

8-Bencil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una mezcla de 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (100 mg), 2,5-hexanodiona (50 µL), ácido acético (164 µL) y tolueno (3 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo a temperatura ambiente, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→100% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (60 mg, 46%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,17 (s, 6H), 3,05-3,13 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,29-4,36 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,28-7,38 (m, 5H), 8,19 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 335$(M+H)^+$.

[0276]

Ejemplo de referencia 55

8-Bencil-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una solución de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (100 mg), 2-metil-1H-imidazol (42 mg), yoduro de cobre (14 mg) y carbonato de cesio (236 mg) en DMF (2 ml) se agitó a 100°C durante la

noche. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua (10 ml) al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 50→100% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (18 mg, 15%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ2,63 (s, 3H), 3,07-3,16 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,30-4,43 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 8,32 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 322$(M+H)^+$.

[0277]

Ejemplo de referencia 56

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

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (500 mg), N-clorosuccinimida (257 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50°C durante 24 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de

etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 0→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (437 mg, 79%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,38 (quin, J=6,59 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 347$(M+H)^+$.

[0278]

Ejemplo de referencia 57

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

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (500 mg), N-bromosuccinimida (342 mg) y acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a 50°C durante 24 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 0→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (122 mg, 20%) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,13-1,24 (m, 6H), 2,83 (s, 3H), 2,93-3,06 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,28-4,44 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H).

ESI-MS: m/z 391$(M+H)^+$.

[0279]

Ejemplo de referencia 58

3-[Metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,0 g), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (200 mg) y metanol (20 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Boc_2O (2,1 g), solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml) y THF (20 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 3→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,2 g, cuantitativa) en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,87 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,57-4,81 (m, 3H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 323$(M+H)^+$.

[0280]

Ejemplo de referencia 59

2-Bromo-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (1,0 g), N-bromosuccinimida (608 mg) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 3→30% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (915 mg, 74%)

en forma de un aceite incoloro.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,20 (d, J=6,78 Hz, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,82 (s, 3H), 3,77-3,92 (m, 2H), 4,25-4,41 (m, 3H), 4,60 (brs, 2H).

ESI-MS: m/z 401$(M+H)^+$.

[0281]

Ejemplo de referencia 60

2-Metil-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)- carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 2-bromo-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (200 mg), ácido metilborónico (119 mg), tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) (58 mg), trifosfato de potasio (423 mg) y DME (3 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 90°C durante 16 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 3→40% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (109 mg, 65%) en forma de un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,16 (d, J=6,82 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,79-3,95 (m, 3H), 4,25-4,38 (m, 2H), 4,63 (brs, 2H).

ESI-MS: m/z 337$(M+H)^+$.

[0282]

Ejemplo de referencia 61

8-Bencil-3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

Una suspensión de 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (300 mg), isopropiltiol (0,121 ml) y carbonato de potasio (451 mg) en DMF (5 ml) se agitó con calentamiento a 100°C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente: 3→40% acetato de etilo/hexano), y posteriormente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (111 mg, 32%) en forma de aceite amarillo.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,40 (d, J=6,8 Hz, 6H), 2,98-3,12 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,2$_{1-4}$,32 (m, 2H),

7,28-7,43 (m, 5H), 8,07 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 316$(M+H)^+$.

[0283]

Ejemplo de referencia 62

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

A una solución de 3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazina-2-carbaldehído (321 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (351 mg) y ácido acético (258 µL) en acetonitrilo (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (477 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (370 mg, 70%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,19 (d, J=6,4 Hz, 6H), 2,54-2,72 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,28-3,40 (m, 5H), 3,60-3,98 (m, 5H), 4,33

(brs, 1H), 4,6$_{1-4}$,76 (m, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393$(M+H)^+$.

[0284]

Ejemplo de referencia 63

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

A una solución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metiletil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (363 mg) en DMF (5 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (124 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (270 mg, 82%).

ESI-MS: m/z 357$(M+H)^+$.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,17 (dd, J=7,9, 6,8 Hz, 6H), 2,87 (3H, s), 2,88-3,10 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,46-3,55 (1H, m), 3,6$_{1-3}$,87 (4H, m), 3,9$_{1-4}$,01 (1H, m), 4,27-4,37 (1H, m, J=9,3, 5,4, 5,4, 2,1 Hz), 4,69-4,84 (1H, m), 7,21-7,36 (5H, m), 7,61 (1H, s).

[0285]

Ejemplo de referencia 64

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una solución de 3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazina-2-carbaldehído (342 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (351 mg) y ácido acético (258 µL) en acetonitrilo (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (477 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota la solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (389 mg, 64%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,85 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,48-1,69 (m, 3H), 2,54-2,72 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,29-3,40 (m, 5H), 3,6$_{1-3}$,79 (m, 2H), 3,83-3,97 (m, 3H), 4,35-4,52 (m, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,85 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 407(M+H)$^+$.

[0286]

Ejemplo de referencia 65

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

A una solución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(1-metilpropil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (385 mg) en DMF (10 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (126 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 20→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (300 mg, 86%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,78-0,91 (m, 3H), 1,08-1,19 (m, 3H), 1,47-1,59 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,46-3,55 (m, 1H), 3,6$_{1-3}$,87 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,26-4,38 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 371(M+H)$^+$.

[0287]

Ejemplo de referencia 66

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una solución de 3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazina-2-carbaldehído (427 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 μL) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (579 mg, 74%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,93 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,53-1,71 (m, 3H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,28-3,38 (m, 5H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,60-3,79 (m, 2H), 3,82-3,96 (m, 3H), 7,17-7,35 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 393 $(M+H)^+$.

[0288]

Ejemplo de referencia 67

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

A una solución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[metil(propil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (574 mg) en DMF (15 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (197 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→33% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (468 mg, 90%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ0,92 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,6$_{1-3}$,87 (m, 4H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,60 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 357 $(M+H)^+$.

[0289]

Ejemplo de referencia 68

2-Cloro-6-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina

Una solución de 2,6-dicloropirazina (1,18 g), 2-(metoximetil)pirrolidina (1,0 g) y carbonato de potasio (1,64 g) en DMA (15 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→15% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,45 g, 80%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,93-2,19 (m, 4H), 3,33-3,45 (m, 5H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,19-4,29 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 228$(M+H)^+$.

[0290]

Ejemplo de referencia 69

3-Cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbaldehído

Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (1,2 ml) a DMF (10 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-cloro-6-[2-

(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina (1,45 g) en DMF (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 2 horas, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 5→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,04 g, 64%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,94-2,33 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,38-3,82 (m, 4H), 4,23-4,60 (m, 1H), 8,02 (brs, 1H), 10,15 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 256$(M+H)^+$.

[0291]

Ejemplo de referencia 70

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una solución de 3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazina-2-carbaldehído (511 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 μL) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una

solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (583 mg, 67%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,91-2,17 (m, 4H), 2,54-2,72 (m, 2H), 3,27-3,43 (m, 10H), 3,46-3,79 (m, 4H), 3,82-3,96 (m, 3H), 4,13-4,34 (m, 2H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,80 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 435$(M+H)^+$.

[0292]

Ejemplo de referencia 71

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

A una solución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (578 mg) en DMF (10 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (179 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se

secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (467 mg, 88%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,93-2,14 (m, 4H), 2,88-3,10 (m, 2H), 3,28-3,43 (m, 8H), 3,47-4,01 (m, 8H), 4,16-4,35 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,58 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 399$(M+H)^+$.

[0293]

Ejemplo de referencia 72

(2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol

A una solución de 3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazina-2-carbaldehído (451 mg), (2R)-1-(bencilamino)-3-metoxipropan-2-ol (469 mg) y ácido acético (343 µL) en acetonitrilo (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera

saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (674 mg, 83%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,65-1,81 (m, 2H), 2,09-2,33 (m, 4H), 2,53-2,72 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,27-3,39 (m, 5H), 3,59-3,79 (m, 2H), 3,8$_{1-3}$,96 (m, 3H), 4,30 (brs, 1H), 4,54-4,69 (m, 1H), 7,16-7,34 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).

ESI-MS: m/z 405$(M+H)^+$.

[0294]

Ejemplo de referencia 73

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

A una solución de (2R)-1-[bencil({3-cloro-5-[ciclobutil(metil)amino]pirazin-2-il}metil)amino]-3-metoxipropan-2-ol (670 mg) en DMF (10 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (223 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente: 10→50% acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (530 mg, 87%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,61-1,79 (m, 2H), 2,08-2,32 (m, 4H), 2,88-3,10 (m, 5H), 3,39 (s, 3H), 3,50 (dd, J=10,2, 5,3 Hz, 1H), 3,60-3,88 (m, 4H), 3,9$_{1-4}$,02 (m, 1H), 4,27-4,37 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,60 (s, 1H).

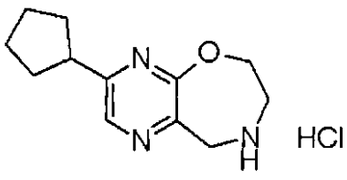
ESI-MS: m/z 369$(M+H)^+$.

[0295]

Ejemplo 1

Clorhidrato de 3-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

[0296]



[0297]

Una mezcla de 8-bencil-3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (290 mg), 10% de Pd/C (150 mg) y metanol (3 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 4 horas. El material insoluble se

filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,75 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (165 mg, 68%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,44-1,86 (m, 6H), 1,87-2,13 (m, 2H), 3,07-3,28 (m, 1H), 3,46-3,64 (m, 2H), 4,36-4,63 (m, 4H), 8,33 (s, 1H), 9,87 (brs, 2H)

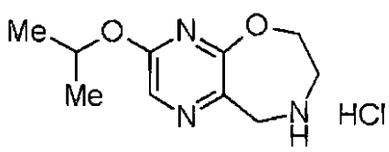
ESI-MS (base libre): m/z 220$(M+H)^+$.

[0298]

Ejemplo 2

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

[0299]



[0300]

Una mezcla de 8-bencil-3-(1-metiletoxi)-6,7,8,9-

tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (137 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (100 mg) y metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,42 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (83,7 mg, 74%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,31 (d, J=6,03 Hz, 6H), 3,55 (dt, J=4,57, 2,52 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,49 (dt, J=4,52, 2,45 Hz, 2H), 5,13 (quinteto, J=6,17 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,64 (brs, 2H)

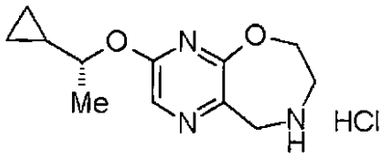
ESI-MS (base libre): m/z 210$(M+H)^+$.

[0301]

Ejemplo 3

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

[0302]



[0303]

A una solución de 8-bencil-3-[(1R)-1-ciclopropiletoxi]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (32,9 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,11 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,45 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (8,6 mg, 3%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,35 (d, 2H), 0,42-0,60 (m, 2H), 1,01-1,25 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,03 Hz, 3H), 3,45-3,64 (m, 2H), 4,29-

4,67 (m, 5H), 8,01 (s, 1H), 9,55 (brs, 2H)

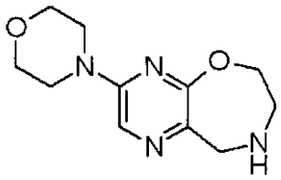
ESI-MS (base libre): m/z 236$(M+H)^+$.

[0304]

Ejemplo 4

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

[0305]



[0306]

Una mezcla de 8-bencil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (259 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (300 mg) y metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 0→10% metanol/acetato de etilo) y se recristalizó (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (54,1 mg, 29%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ3,11-3,35 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 4H), 3,73-3,88

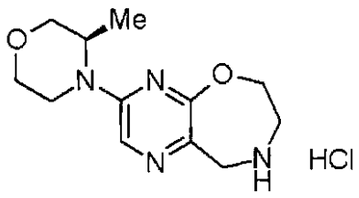
(m, 4H), 4,08 (s, 2H), 4,17-4,34 (m, 2H), 7,71 (s, 1H)

[0307]

Ejemplo 5

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

[0308]



[0309]

Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (124 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (60 mg) y metanol (3 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,28 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (62,6

mg, 60%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,15 (d, 3H), 3,12 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,39-3,55 (m, 3H), 3,56-3,65 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 1H), 3,82-3,99 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 3H), 4,38 (dt, J=4,43, 2,50 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 9,59 (brs, 2H)

[0310]

Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (733 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (300 mg) y metanol (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 5→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,8 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título en forma de cristales (418 mg, 68%).

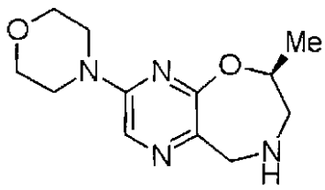
Difracción de rayos X en polvo de cristales: 2θ(°)=5,14, 9,76, 10,36, 12,24, 15,62, 16,14, 16,96, 18,98, 20,66, 20,90, 22,68, 23,74, 24,86

[0311]

Ejemplo 6

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

[0312]



[0313]

Una mezcla de (6S)-8-bencil-6-metil-3-(morfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (70 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (70 mg) y metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 20→100% acetato de etilo/hexano) y se recristalizó (acetato de etilo-hexano) para dar el compuesto del título (11,1 mg, 21%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ1,40 (d, 3H), 3,00 (dd, J=14,20, 9,66 Hz, 1H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,4$_{1-3}$,57 (m, 4H), 3,7$_{1-3}$,85 (m, 4H), 3,90-4,04 (m, 1H), 4,06-4,19 (m, 1H), 4,19-4,33 (m, 1H), 7,69 (s,

1H)

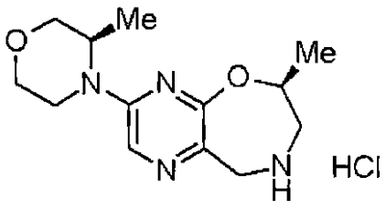
ESI-MS: m/z 251 $(M+H)^+$.

[0314]

Ejemplo 7

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

[0315]



[0316]

Una mezcla de (6S)-8-bencil-6-metil-3-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (233 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (200 mg) y metanol (4 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,42 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se

purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (94,7 mg, 48%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,14 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,37 (d, J=6,40 Hz, 3H), 3,13 (td, J=12,62, 3,77 Hz, 1H), 3,38-3,56 (m, 2H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,77-4,02 (m, 3H), 4,18 (d, J=15,07 Hz, 1H), 4,26-4,37 (m, 1H), 4,43 (d, J=14,69 Hz, 1H), 4,49-4,65 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,79 (brs, 2H).

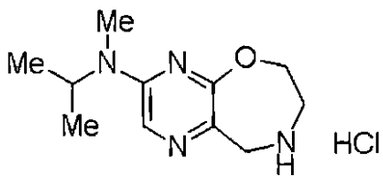
ESI-MS (base libre): m/z 265$(M+H)^+$.

[0317]

Ejemplo 8

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

[0318]



[0319]

Una mezcla de 8-bencil-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (79 mg), 20% de $Pd(OH)_2$/C (80 mg) y metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. El material

insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (2 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,19 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (37,3 mg, 57%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,12 (d, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,49 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,36 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,66 (quinteto, J=6,69 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 9,53 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 223$(M+H)^+$.

El compuesto del título (300 mg) se disolvió en metanol (aproximadamente 6 ml), y la mezcla se filtró. El solvente se evaporó agitando simultáneamente el filtrado a 5°C bajo una corriente de nitrógeno, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título en forma de cristales (280 mg).

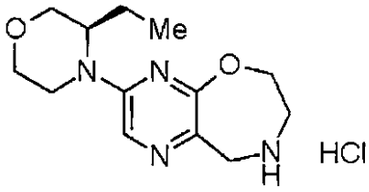
Difracción de rayos X en polvo de cristales: 2θ(°)=8,10, 10,26, 12,90, 16,28, 16,70, 19,98, 23,02, 24,14, 24,60, 26,04

[0320]

Ejemplo 9

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

[0321]



[0322]

Una mezcla de 8-bencil-3-[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (130 mg), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (80 mg) y metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,27 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (66,7 mg, 60%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,84 (t, J=4,90 Hz, 3H), 1,46-1,86 (m, 2H), 3,12 (td, J=12,72, 3,96 Hz, 1H), 3,37-3,56 (m, 4H), 3,75-4,02 (m, 3H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,38 (d, J=4,14 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 9,53 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 265$(M+H)^+$.

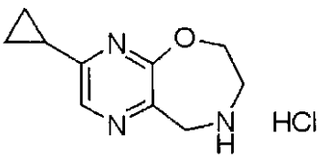
[0323]

Ejemplo 10

Clorhidrato de

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

[0324]



[0325]

A una solución de 8-bencil-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (79,9 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,033 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con carbonato

hidrógeno de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (0,6 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (10,2 mg, 16%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,81-0,94 (m, 2H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,95-2,26 (m, 1H), 3,53 (dt, J=4,43, 2,50 Hz, 2H), 4,29-4,61 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 9,72 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 192$(M+H)^+$.

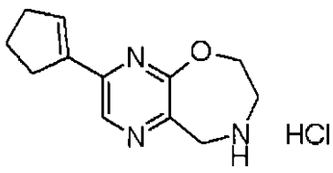
[0326]

Ejemplo 11

Clorhidrato de

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

[0327]



[0328]

A una solución de 8-bencil-3-(ciclopent-1-en-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (99 mg) en tolueno (1 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,038 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,038 ml) adicionalmente, y la mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice básico (gradiente de solvente; 10→100% acetato de etilo/hexano). A una solución del aceite obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,18 ml), y la mezcla se concentró

bajo presión reducida. Los cristales brutos obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (41,1 mg, 50%) en forma de cristales incoloros.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,98 (quinteto, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 3,56 (dt, J=4,71, 2,54 Hz, 2H), 4,36-4,61 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,70 (brs, 2H).

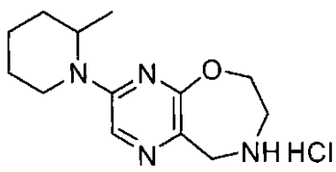
ESI-MS (base libre): m/z 218$(M+H)^+$.

[0329]

Ejemplo 12

Clorhidrato de 3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

[0330]



[0331]

A una solución de 8-bencil-3-(2-metilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (0,65 g) en metanol (20 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2$/C (0,13 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se

concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (20 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (628 µL) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,40 g, 73%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,11 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J=4,1 Hz, 1H), 1,50-1,80 (m, 5H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 4,12 (dd, J=13,2, 2,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,37 (dt, J=4,5, 2,3 Hz, 2H), 4,60 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,66 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 249$(M+H)^+$.

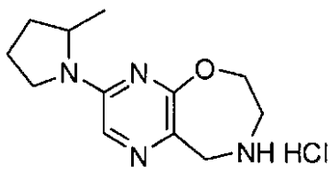
[0332]

Ejemplo 13

Clorhidrato de

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

[0333]



[0334]

A una solución de 8-bencil-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (0,51 g) en metanol (15 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,08 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (15 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (430 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,30 g, 71%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,10-1,20 (m, 3H), 1,62-1,76 (m, 1H), 1,88-2,12 (m, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,44-3,57 (m, 3H), 4,12 (quin, J=5,77 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 4,3$_{1-4}$,45 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 9,68 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235$(M+H)^+$.

[0335]

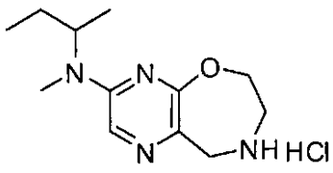
Ejemplo 14

Clorhidrato de

N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-

f][1,4]oxazepin-3-amina

[0336]



[0337]

A una solución de 8-bencil-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,64 g) en metanol (20 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (0,13 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (20 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (540 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,44 g, 82%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,76 (t, J=7,38 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,82 Hz, 3H), 1,53 (tq, J=13,68, 6,78 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,49 (brs, 2H), 4,30 (brs, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 4,4$_{1-4}$,54 (m,

1H), 7,87 (s, 1H), 9,58 (brs, 2H).

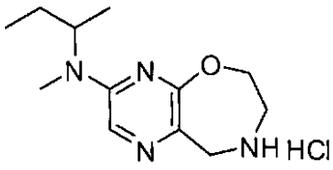
ESI-MS (base libre): m/z 237$(M+H)^+$.

[0338]

Ejemplo 15

Clorhidrato de N-metil-N-[(1R o S)-1-metilpropil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0339]



[0340]

(Etapa 1)

A una solución de clorhidrato de N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,38 g) en tetrahidrofurano-acetato de etilo (1:1, 20 ml) se añadió una ~~a~~ solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (8,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. El producto bruto obtenido se resolvió ópticamente por CHIRALPAKAD JG0001, 50 mmIDx500 mmL fabricada por Daicel Chemical Industries Limited (solvente: 80%

etanol/hexano) para dar el compuesto A (147 mg, >99,9%ee) con tiempo de retención 12,1 min y el compuesto B (146 mg, 99,8%ee) con tiempo de retención 15 min, cada uno en forma de un aceite incoloro.

(Etapa 2)

A una solución del compuesto A (147 mg, >99,9%ee) obtenido en la etapa 1 anteriormente mencionada en acetato de etilo (6 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (170 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,11 g, 65%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,76 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,40 Hz, 3H), 1,53 (dq, J=13,70, 6,99 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,47 (dt, J=4,62, 2,40 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,37 (dt, J=4,33, 2,35 Hz, 2H), 4,4$_{1-4}$,54 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,73 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237$(M+H)^+$.

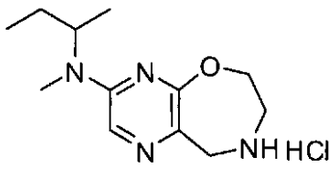
[0341]

Ejemplo 16

Clorhidrato de

N-metil-N-[(1R o S)-1-metilpropil]-6,7,8,9-

tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina [0342]



[0343]

A una solución de compuesto B (146 mg, 99,8%ee) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo 15 en acetato de etilo (6 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (170 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,10 g, 65%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,75 (t, J=7,35 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,78 Hz, 3H), 1,45-1,62 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,48 (dt, J=4,33, 2,35 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,36 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,41-4,54 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 9,54 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237$(M+H)^+$.

[0344]

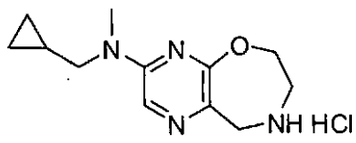
Ejemplo 17

Clorhidrato de

N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-

f][1,4]oxazepin-3-amina

[0345]



[0346]

A una solución de 8-bencil-N-(ciclopropilmetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,36 g) en metanol (10 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (70 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (300 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (197 mg, 67%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,23-0,32 (m, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,94-1,08 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,41 (d, J=6,82 Hz, 2H), 3,48 (dt, J=4,73, 2,18 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,37 (dt, 4,54, 2,27 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 9,70 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235$(M+H)^+$.

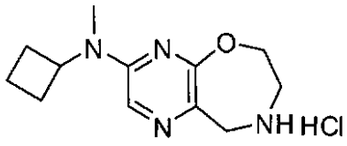
[0347]

Ejemplo 18

Clorhidrato de

N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0348]



[0349]

A una solución de 8-bencil-N-ciclobutil-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (0,48 g) en metanol (10 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (90 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (400 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (257 mg, 65%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,56-1,75 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 4H), 2,96-

3,03 (m, 3H), 3,47 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,38 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 4,71 (t, J=8,52 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,87 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 235 $(M+H)^+$.

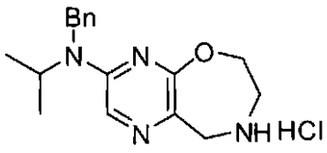
[0350]

Ejemplo 19

Clorhidrato de

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

[0351]



[0352]

A una solución de N,8-bencil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (2,55 g) en metanol (20 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (260 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. 20% de $Pd(OH)_2/C$ (500 mg) se añadió adicionalmente, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (1,95 g).

53 mg de este aceite se disolvieron en acetato de etilo (1 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (49 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (47 mg, 79%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,15 (d, J=6,40 Hz, 6H), 3,47 (brs, 2H), 4,28 (brs, 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,82 (quin, J=6,59 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,60 (s, 1H), 9,67 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 299$(M+H)^+$

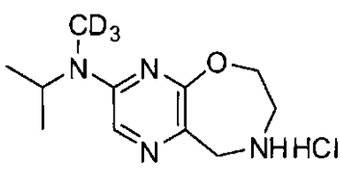
[0353]

Ejemplo 20

Clorhidrato de

N-(D_3)metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0354]



[0355]

A una solución de 3-[(D$_3$)metil-(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de terbutilo (66 mg) en acetato de etilo (0,5 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso solución, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en metanol (1 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (156 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6 mg, 61%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d$_6$): δ1,12 (d, J=6,78 Hz, 6H), 3,48 (dt, J=4,80, 2,31 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,35 (dt, J=4,52, 2,26 Hz, 2H), 4,66 (quin, J=6,69 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,48 (brs, 2H).

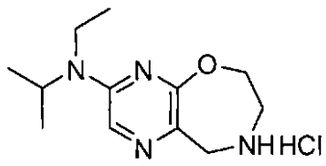
ESI-MS (base libre): m/z 226(M+H)$^+$.

[0356]

Ejemplo 21

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

[0357]



[0358]

A una solución de 3-[etil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de terbutilo (10 mg) en acetato de etilo (0,1 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (0,5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución de carbonato hidrógeno de sodio saturado acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada, se secó en sulfato de magnesio, y se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en metanol (0,5 ml) se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (33 µL), y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título

(10 mg, 100%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,06-1,22 (m, 9H), 3,40 (q, J=7,03 Hz, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,33-4,40 (m, 2H), 4,61 (dt, J=13,28, 6,73 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 9,47 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 237$(M+H)^+$.

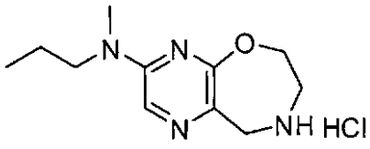
[0359]

Ejemplo 22

Clorhidrato de

N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0360]



[0361]

A una solución de 8-bencil-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (50 mg) en metanol (4 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (10 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (2 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (44 μL), y la mezcla se agitó

durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27 mg, 65%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,86 (t, J=7,16 Hz, 3H), 1,54 (dq, J=14,18, 6,83 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,47 (d, J=6,03 Hz, 4H), 4,22-4,44 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 9,68 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 223$(M+H)^+$.

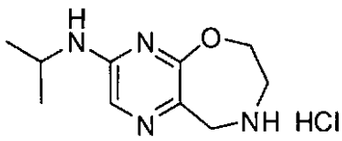
[0362]

Ejemplo 23

Clorhidrato de

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

[0363]



[0364]

3-[(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de ter-butilo (72 mg) y TFA (2 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida, una solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio se añadió al

residuo, y la mezcla se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo-THF (1:1). El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó en sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y la mezcla se purificó usando una resina de intercambio iónico (Argonaut Inc., columna SPE MP-TsOH) (eluato: amoníaco 2 M/metanol). Al residuo obtenido se añadió ácido clorhídrico 1 N (0,184 ml) y la mezcla se recristalizó en etanol-éter dietílico-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (27 mg, 48%).

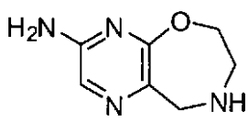
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,14 (d, J=6,4 Hz, 6H), 3,45 (brs, 2H), 3,79-3,98 (m, 1H), 4,25 (brs, 2H), 4,3$_{1-4}$,38 (m, 2H), 7,28 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 9,50 (brs, 2H).

[0365]

Ejemplo 24

6,7,8,9-Tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0366]



[0367]

Una mezcla de 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (87 mg), 20% de Pd(OH)$_2$/C (150 mg) y

metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 1 hora. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por recristalización (etanol-hexano) para dar el compuesto del título (19,7 mg, 35%) en forma de cristales incoloros.

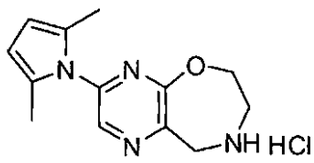
^{1}H-RMN($CDCl_3$): δ3,08-3,43 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,22 (d, J=9,42 Hz, 2H), 4,44 (brs, 2H), 7,61 (s, 1H).

[0368]

Ejemplo 25

Clorhidrato de

3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina [0369]



[0370]

A una solución de 8-bencil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (60 mg) en metanol (4 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (10 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se

concentró. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (4 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (50 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró para dar el compuesto del título (28 mg, 56%) en forma de polvo marrón.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ2,11 (s, 6H), 3,30-3,90 (m, 2H), 4,53-4,73 (m, 4H), 5,88 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 10,10 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 245$(M+H)^+$.

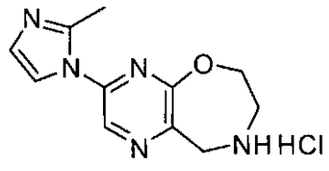
[0371]

Ejemplo 26

Clorhidrato de

3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

[0372]



[0373]

A una solución de 8-bencil-3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (18 mg) en metanol (2,5 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (10 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante

5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. A una solución del producto bruto obtenido en metanol (0,3 ml) se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (410 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, y los cristales obtenidos se purificaron por recristalización (metanol-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6 mg, 61%) en forma de polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ2,59 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,62-4,70 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,88 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,27 (brs, 2H).

[0374]

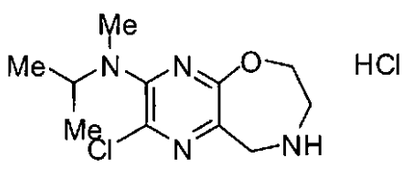
Ejemplo 27

Clorhidrato de

2-cloro-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-

tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0375]



[0376]

A una solución de 8-bencil-2-cloro-N-metil-N-(1-

metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (200 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,075 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (metanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (102 mg, 60%) en forma de cristales amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,16 (d, J=6,44 Hz, 6H), 2,82 (s, 3H), 3,48-3,61 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 3H), 4,43 (dt, J=4,54, 2,27 Hz, 2H), 9,63 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 257$(M+H)^+$.

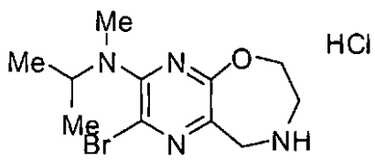
[0377]

Ejemplo 28

Clorhidrato de

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

[0378]



[0379]

A una solución de 8-bencil-2-bromo-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (122 mg) en tolueno (2 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,040 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. Al residuo obtenido se añadió metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (metanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (59 mg, 56%) en forma de cristales amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,16 (d, J=6,82 Hz, 6H), 2,80 (s, 3H), 3,53 (brs, 2H), 4,22-4,38 (m, 3H), 4,42-4,50 (m, 2H), 9,61 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 301$(M+H)^+$.

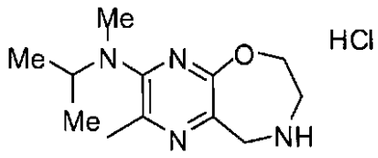
[0380]

Ejemplo 29

Clorhidrato de

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

[0381]



[0382]

Una mezcla de 2-metil-3-[metil(1-metiletil)amino]-6,7-dihidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-8(9H)-carboxilato de terbutilo (109 mg) y cloruro de hidrógeno 2N-acetato de etilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó en sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron metanol (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (0,325 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por recristalización (etanol-éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (67 mg, 76%) en forma de polvo incoloro.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,13 (d, J=6,44 Hz, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,71

(s, 3H), 3,49 (brs, 2H), 3,99 (dt, J=13,16, 6,48 Hz, 1H), 4,23-4,41 (m, 4H), 9,66 (brs, 2H).

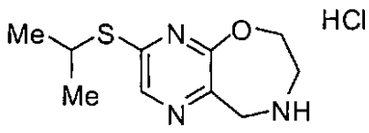
ESI-MS (base libre): m/z 237$(M+H)^+$.

[0383]

Ejemplo 30

Clorhidrato de 3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

[0384]



[0385]

A una solución de 8-bencil-3-[(1-metiletil)sulfanil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (111 mg) en tolueno (3 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,042 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de solvente; 3→40% acetato de etilo/hexano). Al aceite obtenido se añadió metanol (3 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por recristalización (etanol-

éter diisopropílico) para dar el compuesto del título (19,2 mg, 21%) en forma de cristales amarillo pálido.

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,36 (d, J=6,8 Hz, 6H), 3,50-3,62 (m, 2H), 3,89 (quin, J=6,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,49-4,57 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 9,65 (brs, 2H).

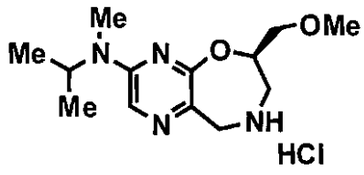
ESI-MS (base libre): m/z 226$(M+H)^+$.

[0386]

Ejemplo 31

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

[0387]



[0388]

A una solución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (261 mg) en metanol (7 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (40 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del producto bruto obtenido en

acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (200 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (136 mg, 61%).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,12 (dd, J=10,0, 6,6 Hz, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,24-3,43 (m, 4H), 3,45-3,70 (m, 3H), 4,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,38-4,75 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 9,66 (brs, 2H).

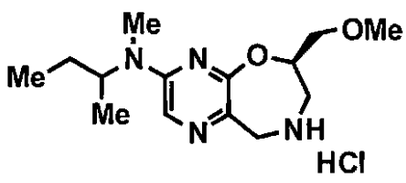
ESI-MS (base libre): m/z 267$(M+H)^+$.

[0389]

Ejemplo 32

Clorhidrato de (6R)-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0390]



[0391]

A una solución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (297 mg) en metanol (10 ml) se añadió

20% de $Pd(OH)_2/C$ (40 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (220 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (141 mg, 55%).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,69-0,81 (m, 3H), 1,04-1,14 (m, 3H), 1,45-1,63 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,46-3,69 (m, 3H), 4,17 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,38-4,63 (m, 3H), 7,80-7,95 (m, 1H), 9,64 (brs, 2H).

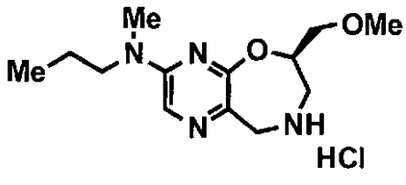
ESI-MS (base libre): m/z 282$(M+H)^+$.

[0392]

Ejemplo 33

Clorhidrato de (6R)-6-(metoximetil)-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0393]



[0394]

A una solución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-N-metil-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (465 mg) en metanol (10 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (50 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (359 µL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (223 mg, 56%).

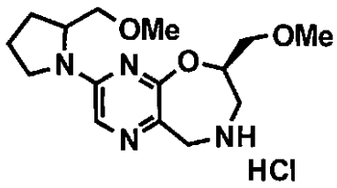
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ0,86 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,47-1,63 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,23-3,69 (m, 9H), 4,16 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 9,78 (brs, 2H).

[0395]

Ejemplo 34

Clorhidrato de (6R)-6-(metoximetil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

[0396]



[0397]

A una solución de (6R)-8-bencil-6-(metoximetil)-3-[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (329 mg) en metanol (10 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (40 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (227 µL), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (155 mg, 54%).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,85-2,08 (m, 4H), 3,2$_{1-3}$,45 (m, 10H), 3,45-3,69 (m, 4H), 4,12-4,25 (m, 2H), 4,43 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,5$_{1-4}$,61 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,81 (brs, 2H).

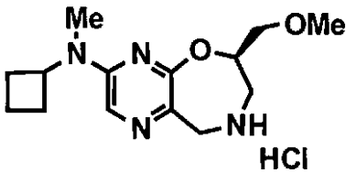
ESI-MS (base libre): m/z 309$(M+H)^+$.

[0398]

Ejemplo 35

Clorhidrato de (6R)-N-ciclobutil-6-(metoximetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina

[0399]



[0400]

A una solución de (6R)-8-bencil-N-ciclobutil-6-(metoximetil)-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepin-3-amina (390 mg) en metanol (10 ml) se añadió 20% de $Pd(OH)_2/C$ (50 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una solución del producto bruto obtenido en acetato de etilo (10 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (291 µL), y la mezcla se agitó durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar el compuesto del título (206 mg, 62%).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): δ1,58-1,73 (m, 2H), 2,07-2,27 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,28-3,42 (m, 8H), 3,46-3,68 (m, 3H), 4,17 (d,

J=15,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J=15,1 Hz, 1H), 4,53-4,63 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 9,82 (brs, 2H).

ESI-MS (base libre): m/z 279$(M+H)^+$.

[0401]

Ejemplo de formulación 1

(1) El compuesto de Ejemplo 1	10 mg
(2) Lactosa	60 mg
(3) Almidón de maíz	35 mg
(4) Hidroxipropilmetilcelulosa	3 mg
(5) Estearato de magnesio	2 mg

Una mezcla de 10 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 60 mg de lactosa y 35 mg de almidón de maíz se granula usando 0,03 ml de una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa 10% en peso (3 mg como hidroxipropilmetilcelulosa), y luego se secó a 40°C y se tamizó. Los gránulos obtenidos se mezclan con 2 mg de estearato de magnesio y se comprimieron. Los comprimidos no recubiertos obtenidos se recubren con azúcar con una suspensión acuosa de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Los comprimidos así recubiertos se glasean con cera de abejas para dar los comprimidos recubiertos finales.

[0402]

Ejemplo de formulación 2

(1) El compuesto de Ejemplo 1	10 mg
(2) Lactosa	70 mg
(3) Almidón de maíz	50 mg
(4) Almidón soluble	7 mg
(5) Estearato de magnesio	3 mg

El compuesto (10 mg) obtenido en el Ejemplo 1 y 3 mg de estearato de magnesio se granula con 0,07 ml de una solución acuosa de almidón soluble (7 mg como almidón soluble), se seca y mezcla con 70 mg de lactosa y 50 mg de almidón de maíz. La mezcla se comprime para dar comprimidos.

[0403]

Ejemplo de formulación de referencia 1

(1) Rofecoxib	5,0 mg
(2) Cloruro de sodio	20,0 mg
(3) Agua destilada	cantidad hasta llevar a volumen total 2,0 ml

Rofecoxib (5,0 mg) y 20,0 mg de cloruro de sodio se disuelven en agua destilada, y se añade agua para formar un volumen total de 2,0 ml. La solución se filtra, y se carga en 2 ml de ampolla en condiciones estériles. La ampolla se esteriliza y luego se sella para dar una solución para

inyección.

[0404]

Ejemplo de formulación de referencia 2

(1) Rofecoxib	50 mg
(2) Lactosa	34 mg
(3) Almidón de maíz	10,6 mg
(4) Almidón de maíz (paste)	5 mg
(5) Estearato de magnesio	0,4 mg
(6) Carboximetilcelulosa de calcio	20 mg
Total	120 mg

Los anteriormente mencionados (1) a (6) se mezclan de acuerdo con un método convencional y la mezcla se prensa con una máquina de formación de comprimidos para dar un comprimido.

[0405]

Ejemplo de formulación 3

La formulación preparada en el Ejemplo de formulación 1 o 2, y la formulación preparada en el Ejemplo de formulación de referencia 1 o 2 se combinan.

[0406]

Ejemplo experimental 1

La actividad agonista del receptor 5-HT_{2C} de serotonina

del compuesto de la presente invención se evaluó sobre la base de los cambios de la concentración de calcio intracelular por el siguiente método. Después de la transcripción, 5-HT_{2C} experimenta la edición del ARN del segundo bucle intracelular, que origina el cambio de tres aminoácidos y 14 isoformas del receptor. La célula CHO, que expresa en forma estable 5-HT_{2C}, que expresa el tipo VSV de la isoforma de manera estable, se adquirió en Euroscreen S.A., y se cultivó en medio UltraCHO (BioWhittaker), que contenía 1% de suero bovino dializado y 400 µg/ml de G418. Las células se sembraron en una placa negra de fondo inferior transparente de 384 pocillos (PE Biosistems) a 5000 células/pocillo, y se cultivaron durante 24 horas en un incubador de CO_2, y se evaluaron los cambios de la concentración de calcio intracelular mediados por el receptor 5-HT_{2C} usando Calcium Kit-Fluo 3 (Dojindo Laboratories). Se preparó una solución amortiguadora del kit de calcio que contenía 2,5 mM de probenecid, 0,04% de Pluronic F-127 y 2,5 µg de Fluo-3 AM (colorante fluorescente indicador de calcio) y se usó como solución de carga Fluo-3 (contenida en el kit Dojindo Laboratories Calcium). La solución de carga se incubó a 37°C, se eliminó el medio de los pocillos de la placa de cultivo

celular, y la solución de carga se añadió a cada pocillo en 40 µL. Las células se hicieron reaccionar a 37°C durante 1 hora para permitir la absorción del Fluo-3 AM en las células y se lavaron.

El compuesto de la presente invención se diluyó con una solución amortiguadora del kit de calcio y se dispensó en cada pocillo de la placa de 384 pocillos (REMP) en 40 µL para dar una placa del compuesto de ensayo. La placa de cultivo celular y placa del compuesto de ensayo se ajustaron al lector de placa de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices), y se midieron los cambios de la concentración de calcio intracelular. Un aumento de la intensidad de fluorescencia de Fluo-3 coincide con un aumento de la concentración de calcio intracelular mediado por un receptor. Los cambios de la intensidad de fluorescencia intracelular se midieron cada segundo en una cámara CCD del FLIPR y, después de la medición durante 5 segundos antes de la adición del compuesto, se añadió una solución diluida del compuesto de la presente invención en 20 µL a cada pocillo de la placa de cultivo celular usando un dispensador automático en FLIPR.

La actividad agonista se evaluó usando la diferencia del nivel de fluorescencia obtenido por la sustracción de la

intensidad de fluorescencia, antes de la adición del compuesto, de la intensidad de fluorescencia máxima, después de la adición de éste. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La actividad del compuesto de ensayo se muestra por la relación (%) respecto de la máxima respuesta con 5-HT.

[0407]

Tabla 1

Ejemplo No. de compuesto de ensayo	Relación (%) respecto de la respuesta máxima por 5-HT (1 μM)
2	93
5	95
6	102
7	108
8	95
9	103
10	89

[0408]

Ejemplo experimental 2

La capacidad de absorción oral del compuesto de la presente invención se puede evaluar por la biodisponibilidad después de la administración oral, como se muestra a continuación.

El compuesto de la presente invención se administra por

vía intravenosa y oral a las ratas IGS. Las muestras plasmáticas de rata se preparan después del muestreo de sangre seriado. La concentración plasmática se mide usando una espectrometría de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), y se calcula la biodisponibilidad por administración oral a partir de la relación del área bajo las curvas.

[0409]

Ejemplo experimental 3

La fototoxicidad del compuesto de la presente invención se evalúa por la medición de la viabilidad celular entre la irradiación y no irradiación de luz de acuerdo con el siguiente método, o el método que se describe en la Línea Directriz de la OECD para análisis de los agentes químicos: prueba de fototoxicidad 432 in vitro 3T3 NRU (13 de abril de 2004) o un método análogo a éste.

Las células del clon A31 de la línea celular embrionaria de ratón BALB/3T3 se siembran en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco) que contiene 10% de suero fetal bovino en una placa de 384 pocillos a razón de $2,5\times10^3$ células/pocillo, y se cultivó en un incubador a 37°C, 5% de CO_2 durante 1 día. El medio de cultivo se elimina, se añade el compuesto de la

presente invención disuelto en EBSS (solución de sal equilibrada Earle) que contiene 10 mM de solución amortiguadora HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetansulfónico), y la mezcla se cultiva en un incubador a 37°C, 5% de CO_2 durante 1 hora, y se somete a un tratamiento con irradiación luminosa usando un simulador solar (SXL-2500V2, Seric). Como control, se prepara un grupo de tratamiento sin irradiación. El compuesto se elimina, se añade DMEM que contiene 10% de suero fetal bovino, y la mezcla se cultiva en un incubador a 37°C, 5% de CO_2 durante 1 día. El contenido de ATP de las células se cuantifica usando ATPLite™-M (PerkinElmer), y se compara la viabilidad celular entre el grupo sin irradiación y el grupo con irradiación.

[0410]

Ejemplo experimental 4

La fototoxicidad del compuesto de la presente invención se evalúa por la determinación de la presencia o ausencia de la reacción cutánea después de la irradiación luminosa usando el siguiente método, o los métodos que se muestran en las referencias citadas (por ejemplo, (1) Forbes, P.D., Urbach, F. y Davies, R.E. (1977). Phototoxicity Testing of Fragrance Raw Materials. Fd. Cosmet. Toxicol., Vol. 15, páginas 55-60,

(2) Sambuco, C.P. y Forbes, P.D. (1984). Quantitative Assessment of Phototoxicity in the Skin of Hairless Mice. Fd. Chem. Toxic., Vol. 22, no. 3, páginas 233-236, etc.) de acuerdo con Guidance for Industry: photosafety testing; mayo de 2003 publicado por U.S. Dept of Health and Human Services Food and Drug Administration (CDER), Rockville (MD).

El compuesto de la presente invención se suspende en solución de metilcelulosa y se administra en forma oral a ratones lampiños hembras (Hos:HR-1, de aproximadamente 8 semanas de edad, peso corporal 10 - 30 g) en dosis de hasta 2000 mg/kg. Después de la administración, los ratones se anestesian por administración intraperitoneal de solución de hidrato de cloral acuoso (60 mg/ml, aproximadamente 0,15 ml/ratón). El ratón se fija en una posición boca abajo, y el cuerpo completo se cubre con una hoja de aluminio con un orificio de aproximadamente 1,3 cm (diámetro). Los rayos ultravioleta que corresponden a 0,5 MED (dosis de eritema mínima) generados por el sistema de irradiación de luz solar (SXL-5009V1, Seric) comienzan en el momento correspondiente a la Tmax del compuesto de la presente invención sobre la región dorsal media a través del orificio (aproximadamente 1,3 cm de diámetro) durante 0,5 horas. La presencia o

ausencia de reacción cutánea en la parte irradiada del ratón se observa durante 3 días desde la irradiación, y se evalúa la fototoxicidad del compuesto de la presente invención. Para la evaluación, los resultados de la observación de la reacción cutánea del grupo de administración oral de la solución de metilcelulosa 0,5 p/v% se usan como control negativo y los del grupo de administración oral de clorhidrato de lomefloxacina 100 mg/kg se usan como control positivo.

[0411]

Ejemplo experimental 5

El efecto del compuesto de la presente invención para la incontinencia urinaria por estrés se puede medir por la comparación de la presión de pérdida vesical antes y después de la administración del compuesto, como se muestra a continuación.

Ratas hembra SD (peso corporal 180-350 g) se anestesian con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se corta la médula espinal en el nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añade anestesia con halotano (Takeda Pharmaceutical Company Limited), si es necesario. Las ratas se fijan en una posición dorsal, y se

colocan catéteres (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Uno de los catéteres se carga con solución salina tinturada con colorante Azul Evans (Merck), y se conecta a una jeringa de 50 ml (TERUMO CORPORATION) fijada en una bomba de infusión (KD Scientific) por medio de una válvula de tres vías. El otro catéter se conecta a un transductor de presión (DX-100; NIHON KOHDEN CORPORATION), y las señales del transductor se transmiten a una computadora por medio de un amplificador (unidad de amplificación de presión arterial AP-641G; NIHON KOHDEN CORPORATION) y un analizador de datos (BIOPAC; MP100), y se registran en un disco duro. Los datos se analizan en la computadora usando un programa de computación (BIOPAC; AcqKnowledge). La solución salina se inyecta en la vejiga usando la bomba de infusión a una velocidad de 360 ml/hora, la infusión se detiene en el momento que se observa pérdida de fluido desde el meato urinario, y la solución de la vejiga se descarga por la apertura de la válvula de tres vías. La presión intravesical máxima durante la infusión se toma como una presión de pérdida vesical, que se mide repetidamente hasta que el valor se estabiliza, y se toma como dato el valor promedio de las últimas tres mediciones. El compuesto de la presente invención se disuelve en DMA/PEG400 (1:1) y se

administra por vía intravenosa a 0,5 ml/kg. La presión de pérdida vesical se compara antes y después de la administración.

[0412]

Ejemplo experimental 5a

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para la incontinencia urinaria por estrés mediante la comparación de la presión de pérdida vesical antes y después la administración del compuesto, que se muestra a continuación.

Ratas hembra SD (peso corporal 200-270 g) se anestesiaron con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se cortó la médula espinal en el nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añadió anestesia con isoflurano si era necesario. Las ratas se fijaron en una posición dorsal, y se colocaron dos catéteres (PE-100; Clay Adams) en la vejiga. Uno de los catéteres se cargó con la solución salina tinturada con colorante Azul Evans (Merck), y se conectó a una jeringa de 50 ml (TERUMO CORPORATION) fijada en una bomba de infusión (KD Scientific) por medio de una válvula de tres vías. El otro catéter se conectó a un transductor de presión (DX-100;

NIHON KOHDEN CORPORATION), y las señales del transductor se transmitieron a una computadora por medio de un amplificador (unidad de amplificación de presión arterial AP-641G; NIHON KOHDEN CORPORATION) y un analizador de datos (BIOPAC; MP100), y se registraron en un disco duro. Los datos se analizaron en la computadora usando un programa de computación (BIOPAC; AcqKnowledge).

Una solución DMA/PEG400 (1:1) se administró por vía intravenosa a las ratas a 0,5 ml/kg. A partir de 10 minutos más tarde, la solución salina se inyectó en la vejiga usando la bomba de infusión a una velocidad de 360 ml/hora, la infusión se detuvo en el momento que se observó pérdida de fluido desde el meato urinario, y la solución de la vejiga se descargó por la apertura de la válvula de tres vías. La presión intravesical máxima durante la infusión se tomó como una presión de pérdida vesical, que se midió repetidamente hasta que el valor se estabilizó, y se tomó como dato el valor promedio de las últimas tres mediciones. Los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 se disolvieron en DMA/PEG400 (1:1) y se administraron por vía intravenosa a 0,5 ml/kg, y la presión de pérdida vesical se comparó antes y después de la administración. La prueba de Williams se usó para el cálculo

estadístico. Los resultados se muestran en las Tablas 2 y 3.

[0413]

Tabla 2

Grupo	Dosis (mg/kg, i.v.)	n	Cambio de la presión de pérdida vesical (cmH_2O)
Solvente	0	20	-0,2 ± 0,5
Compuesto de Ejemplo 5	0,03	5	5,2 ± 1,7*
	0,1	5	9,1 ± 1,3*
	0,3	5	13,6 ± 2,4*
	1	5	19,6 ± 1,9*
*P<0,025, la diferencia del grupo de solvente se examinó por comparación (prueba de una cola, prueba de Williams)			

[0414]

Tabla 3

Grupo	Dosis (mg/kg, i.v.)	n	Cambio de la presión de pérdida vesical (cmH_2O)
Solvente	0	20	-0,2 ± 0,5
Compuesto de Ejemplo 8	0,1	5	5,4 ± 1,6*
	0,3	5	10,8 ± 3,3*
	1	5	17,3 ± 3,4*
	3	5	23,6 ± 3,3*
*P<0,025, la diferencia del grupo de solvente se examinó por comparación (prueba de una cola, prueba de Williams)			

[0415]

Ejemplo experimental 6

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para la obesidad usando el consumo de alimento calculado de la siguiente manera como índice.

Se adquieren ratas macho F344 (CLEA Japón, Inc.) de 5 semanas de edad, y se crían en grupo con una dieta sólida rica en grasas con un contenido graso de 45 kcal% (D12451, Research Diets). Cuando se observa suficiente obesidad (40 a 60 semanas), se alojan en forma individual, y se les administra una dieta en polvo rica en grasa con un contenido de grasas de 45 kcal% (D12451M, Research Diets) en un comedero. Las ratas se agrupan usando el peso corporal y el consumo de alimentos (18:00 - 8:00) un día antes de la administración como índices. El compuesto de la presente invención se disuelve en solución de metilcelulosa 0,5%, y se administran mediante sonda gástrica a una dosis de 2 ml/kg a 18:00. Una solución de metilcelulosa 0,5% se administra al grupo de control. Después de la administración del fármaco, se coloca un comedero previamente pesado en la jaula de cría. El comedero se pesa 3, 14 y 24 horas después la administración y se calcula el consumo de alimentos (prueba de Williams o prueba t).

[0416]

Ejemplo experimental 6a

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para la obesidad usando el consumo de alimentos

calculado de la siguiente manera como índice.

Se adquirieron ratas macho F344 (CLEA Japón, Inc.) de 5 semanas de edad, y se criaron en grupos con una dieta sólida rica en grasas con un contenido graso de 45 kcal% (D12451, Research Diets). Cuando se observó suficiente obesidad (40 a 60 semanas), se criaron en forma individual, y se les administró una dieta en polvo rica en grasa con contenido de lípidos de 45 kcal% (D12451M, Research Diets) en un comedero. Las ratas se agruparon usando el peso corporal y el consumo de alimentos (18:00 - 8:00) un día antes administración como índices. El compuesto de Ejemplo 5 se disolvió en solución de metilcelulosa 0,5% a una concentración de 0,5 mg/ml, y se administró por sonda gástrica a una dosis de 2 ml/kg a 18:00. Una solución de metilcelulosa 0,5% se administró al grupo de control. Después de la administración, se colocó un comedero previamente pesado en la jaula de cría. El comedero se pesó 24 horas después la administración y se calculó el consumo de alimentos. El compuesto de Ejemplo 5 suprimió el consumo de alimentos en 21,8% en comparación con el grupo de control.

[0417]

Ejemplo experimental 6b

Se midió el efecto del compuesto de la presente

invención para obesidad usando ratas alimentadas con una dieta rica en grasa basándose en los efectos sobre el peso corporal y el consumo de alimentos.

Se usaron ratas macho F344 (rata DIO-F344) de 38 a 60 semanas de edad, criadas con una dieta rica en grasa de 42 kcal% (D12451, Research Diets) desde las 7 semanas de edad. ÉEstas se agruparon sobre la base del peso corporal un día antes de la operación. El compuesto del Ejemplo 8 se disolvió en solución salina, se cargó en una bomba osmótica (bomba osmótica tipo Alzet 2ML2), y se implantó en forma subcutánea bajo anestesia con isoflurano. El peso corporal se midió al terminar la operación, y se midió nuevamente a los 14 días posoperación. Además, se midió la cantidad de alimento restante, y se midió el consumo de alimentos durante 14 días. Para el cálculo estadístico, se usó la prueba de Williams. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[0418]

[Tabla 4]

Grupo	Dosis (mg/kg/día)	n	Pérdida de peso corporal (%)	Consumo de alimentos/ 14 días (g)
Solvente	0	10	3,5 ± 0,6	155 ± 5
Compuesto de Ejemplo 8	3	10	4,8 ± 0,5	150 ± 7
	10	10	4,9 ± 0,3	140 ± 6

	30	10	7,5 ± 0,3*	110 ± 2*
*P<0,025, la diferencia del grupo de solvente se examinó por comparación (prueba de una cola, prueba de Williams)				

[0419]

Ejemplo experimental 7

Se puede medir el efecto del compuesto de la presente invención para el prolapso de órganos al examinar la mejora de la respuesta de cierre uretral por los músculos del piso pélvico (músculo ileococcígeo, músculo pubococcígeno, etc.) inducida por un aumento de la presión intravesical, por la administración del compuesto.

Ratas SD hembras (peso corporal 200-310 g) se anestesian con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la médula espinal se corta transversalmente en el nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añade anestesia con halotano (Takeda Pharmaceutical Company Limited), si es necesario. Después de la sección abdominal, se liga el cuello de la vejiga con un hilo de sutura, y luego el nervio hipogástrico y el nervio pudendo se cortan en forma transversal y bilateral. Un catéter (PE-90, Clay Adams) se coloca en la vejiga, y el otro extremo del catéter de la vejiga se conecta a un transductor de presión y a un reservorio de agua (jeringa de 60 ml) de la solución salina

por medio de una válvula de tres vías. Un catéter transductor de micropunta (SPR-524, Millar Instruments Inc.) se inserta hacia la vejiga desde el orificio uretral, y se ajusta usando una escala sobre la superficie del catéter de modo que la parte transductora se ubique en la uretra a 10,0 - 15,0 mm del orificio uretral.

Los cambios de la presión tópica dentro de la uretra (de aquí en adelante indicados convenientemente como presión uretral) medidos por el transductor de micropunta se transmiten a una computadora por medio de un amplificador (unidad de amplificación de presión arterial AP-641G; NIHON KOHDEN) y un analizador de datos (MP-100; biopack; muestreo a 500 Hz), y se registran en un disco duro. La presión intravesical aumenta rápidamente a 50 cmH_2O durante 30 segundos al ajustar la posición del reservorio de agua de la solución salina a 50 cm más alto, y se observan los cambios de presión uretral. La reacción de la uretra inducida por un aumento de la presión intravesical se mide 3 veces, y el promedio de las últimas 2 mediciones se toma como el valor antes de la administración del fármaco. El ítem de evaluación es respuesta de cierre uretral reflejo, y los valores registrados se someten a un proceso de suavizado de 500

puntos para calcular una presión uretral promedio por 1 segundo, después del cual el valor inmediatamente antes del aumento de la presión intravesical se sustrae del valor máxima de aumento de la presión intravesical y se toma como respuesta de cierre uretral. Después de la medición del valor antes de la administración del fármaco, el compuesto de la presente invención se disuelve en N,N-dimetilformamida/polietilenglicol 400 (1:1) y se administra por vía intravenosa a una tasa de 0,5 ml/kg, y se evalúa la respuesta de cierre uretral nuevamente 10 minutos más tarde.

[0420]

Ejemplo experimental 7a

Se midió el efecto del compuesto de la presente invención para el prolapso de órganos al examinar la mejora de la respuesta de cierre uretral por los músculos del piso pélvico (músculo ileococcígeo, músculo pubococcígeno, etc.) inducida por un aumento de la presión intravesical, por la administración del compuesto.

La mejora de la acción del compuesto sobre la respuesta de cierre uretral inducida por un aumento de presión intravesical se midió usando ratas hembra con médula espinal seccionada con nervio gástrico y nervio pudendo seccionados

en forma bilateral.

Ratas SD hembras (peso corporal 246-298 g) se anestesiaron con uretano (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la médula espinal se cortó transversalmente en el nivel T8-9 para eliminar el reflejo de micción. Durante la operación, se añadió anestesia con isoflurano (Takeda Pharmaceutical Company Limited), si era necesario. Después de la sección abdominal, se ligó el cuello de la vejiga con un hilo de sutura, y luego el nervio hipogástrico y el nervio pudendo se cortaron en forma transversal y bilateral. Un catéter se colocó en la vejiga, y el otro extremo del catéter de la vejiga se conectó a un transductor de presión y a un reservorio de agua (jeringa de 60 ml) de la solución salina por medio de una válvula de tres vías. Un catéter transductor de micropunta (SPR-524, Millar Instruments Inc.) se insertó hacia la vejiga desde el orificio uretral, y se ajustó usando una escala sobre la superficie del catéter, de modo que la parte transductora se ubicara en la uretra a 10,0 - 15,0 mm del orificio uretral. Los cambios de la presión tópica dentro de la uretra (de aquí en adelante indicados convenientemente como presión uretral) medidos por el transductor de micropunta se transmitieron a una computadora por medio de un

amplificador y dispositivo de ingreso de datos y se registraron en un disco duro.

La presión intravesical aumentó rápidamente a 50 cmH_2O durante 30 segundos al ajustar la posición del reservorio de agua de la solución salina a 50 cm más alto, y se observaron los cambios de presión uretral. La reacción de la uretra inducida por un aumento de la presión intravesical se midió repetidamente hasta que el valor se estabilizó, y el promedio de las últimas 2 mediciones se tomó como el valor antes de la administración del fármaco. El ítem de evaluación fue la respuesta de cierre uretral reflejo, y se calculó un promedio de la presión uretral después del aumento de la presión intravesical, luego de lo cual se sustrajo el valor inmediatamente anterior de la presión intravesical y se tomó como la respuesta de cierre uretral.

Después de la medición del valor antes de la administración del fármaco, los compuestos de los Ejemplos 5 y 8 se disolvieron en la solución salina y se administraron por vía intravenosa a una tasa de 1,0 ml/kg, y se evaluó la respuesta de cierre uretral nuevamente 10 minutos después. Los cambios de la respuesta de cierre uretral del presente grupo de administración del compuesto y el grupo de

administración de solución salina de los valores antes de la administración del fármaco se muestran en la Tabla 5.

[0421]

[Tabla 5]

Grupo	Dosis (mg/kg, i.v.)	n	Respuesta de cierre uretral (relación respecto del valor antes de la administración)
Solución salina	0	4	94,5 ± 9,4
Compuesto del Ejemplo 5	1	3	227 ± 32**
Compuesto del Ejemplo 8	1	4	192 ± 13**
** P<0,01, (prueba de dos colas, prueba de Dunnett)			

Posibilidad de aplicación industrial

[0422]

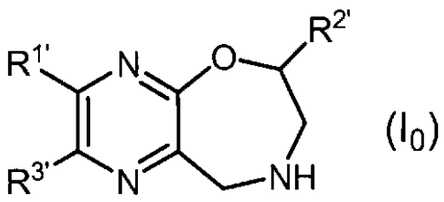
Debido a que los presentes compuestos tienen una superior acción activadora del receptor 5-HT_{2C} de serotonina, éstos son útiles como fármacos para la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad relacionada con 5-HT_{2C} de serotonina por ejemplo, síntomas de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos, y similares.

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente No. 2009-142673 presentada en Japón, cuyos contenidos se

incorporan en su totalidad en la presente.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la fórmula (I_0)



(I_0)

caracterizado porque

$R^{1'}$ es

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

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

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

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

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

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

(a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con

sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C_{3-6} y un grupo fenilo, y

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

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

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

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

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

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

$R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6},

o una de sus sales.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque $R^{1'}$ es

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

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

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

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

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

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

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

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

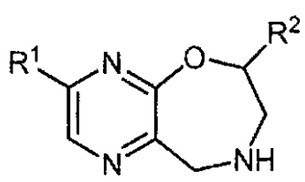
(7) un grupo alquilsulfanilo C_{1-6},

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

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

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

3. Un compuesto representado por la fórmula (I)



(I)

caracterizado porque

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

y

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

o una de sus sales.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6}, un grupo di(alquil C_{1-6})amino, un grupo alcoxi C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6},

o una de sus sales.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque R^1 es un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo etilo, un grupo N-metil-N-(1-metiletil)amino, un grupo isopropoxi y un grupo ciclopropilo; y

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

o una de sus sales.

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

7. 3-(3-Metilmorfolin-4-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-

f][1,4]oxazepina o una de sus sales.

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

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

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

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

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

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

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

15. Un profármaco del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una de sus sales.

16. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una de sus sales, o uno de sus profármacos.

17. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque es un activador del receptor 5-HT2C de serotonina.

18. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque es un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos.

19. Un método para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una

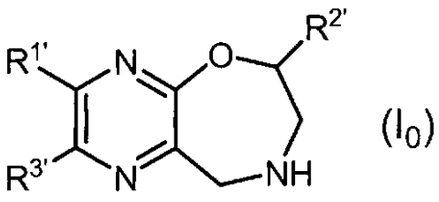
de sus sales, o uno de sus profármacos al mamífero.

20. Uso de compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una de sus sales, o uno de sus profármacos para la producción de un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de un síntoma de las vías urinarias inferiores, obesidad y/o prolapso de órganos.

Resumen

Se proporciona un compuesto que tiene una acción activadora del receptor de 5-HT_{2C} de serotonina.

Un compuesto representado por la fórmula (I_0):



(I_0)

en donde cada símbolo es como se definió en la memoria descriptiva o una de sus sales.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/060408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P13/02 C07D498/04 A61P21/00 A61P3/00 A61P15/00
A61P43/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	EP 2 018 863 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 28 January 2009 (2009-01-28) cited in the application the whole document claims 1-5; examples 27, 28, 40, 41, 70, 128-131, 140, 141, 143-151 -----	1-5,7-20 6
Y	WO 2009/063991 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]; KUSUMOTO TOMOKAZU) 22 May 2009 (2009-05-22) the whole document & EP 2 213 675 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 4 August 2010 (2010-08-04) claims 1-18; examples 1-7, 15-17, 19-22, 24-27, 30, 31, 35-37,50 ----- -/--	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 August 2010	22/09/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2010/060408

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/108445 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; SHIRAI JUNYA [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]) 12 September 2008 (2008-09-12) the whole document & EP 2 123 644 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 25 November 2009 (2009-11-25) cited in the application claims 1-16; examples 1-7	1-20
A	WO 2009/063993 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; MATSUMOTO TAKAHIRO [JP]; NAGAMIYA HIROYUKI) 22 May 2009 (2009-05-22) the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/JP2010/060408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2018863 A1	28-01-2009	WO 2007132841 A1 US 2009131402 A1	22-11-2007 21-05-2009
WO 2009063991 A1	22-05-2009	EP 2213675 A1	04-08-2010
WO 2008108445 A1	12-09-2008	EP 2123644 A1 US 2010087418 A1	25-11-2009 08-04-2010
WO 2009063993 A1	22-05-2009	NONE	

360

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

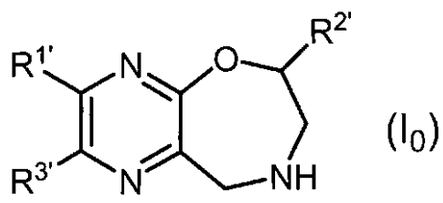
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2009-142673** **15/06/2009** **JP**	(51) Int Cl: **A61P 013/002** (71)Solicitante(s) **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** (72) Inventor(es) **SHIGEKASU SASAKI Y OTROS** (74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15/01/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14/06/2010 No. de solicitud PCT/JP2010/060408	(87) Publicación internacional Fecha: 23/12/2010 N° publicación: ***WO 2010/147226 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE PIRAZINOOXAZEPINA**

Resumen:

Se proporciona un compuesto que tiene una acción activadora del receptor de 5-HT_{2C} de serotonina.

Un compuesto representado por la fórmula (I_0):



(I_0)

en donde cada símbolo es como se definió en la memoria descriptiva o una de sus sales.

SOBRE CON ARTE

362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 001900

Bogotá D.C., Enero 06 de 2012 - 17:11:42

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470923	06/01/2012	22.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-004620- -00000-0000
Fecha: 2012-01-13 12:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

Polo: 1468 - 841 - 082 - 4.

363

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000262

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1641 S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACION (CB.NOMBRE, DOMICIL	300.000.00	300.000.00
				$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-004620- -00000-0000
Fecha: 2012-01-13 12:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

Folio: 1465B - 841 - 082 - 4.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-004620- -00000-0000
Fecha: 2012-01-13 12:02:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 363

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art.33 Decisión**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐