



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 290 885**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 239/38 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05707562 .4**

(86) Fecha de presentación : **22.02.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1725239**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

(54) Título: **Derivados de 4-(sulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina y compuestos afines como ligandos para el receptor GABA para el tratamiento de la ansiedad, depresión y epilepsia.**

(30) Prioridad: **02.03.2004 EP 04100830**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

(73) Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Malherbe, Pari;**
Masciadri, Raffaello;
Prinssen, Eric;
Spooren, Will y
Thomas, Andrew, William

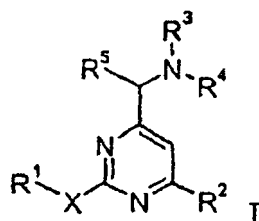
(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(sulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina y compuestos afines como ligandos para el receptor GABA para el tratamiento de la ansiedad, depresión y epilepsia.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en donde

X es -S- ó -NH-;

R¹ es alquilo, alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo o aril-O-alquilo, en donde los grupos arilo están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes, seleccionados del grupo formado por alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno o halógeno-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo;

R³/R⁴ pueden formar juntamente con el átomo N al cual están unidos un anillo no aromático, de 5, 6 ó 7 miembros, el cual puede contener además del átomo N, un heteroátomo adicional seleccionado del grupo formado por O, S, ó N, y en donde el anillo está opcionalmente substituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, -NR₂, -CONR₂, -CO-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o bencilo; o pueden formar juntamente con el átomo N al cual están unidos, un sistema anular heterocíclico, que contiene por lo menos dos anillos y el cual puede contener uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo formado por N ó O;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

y a las sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas. Se ha descubierto que dichos compuestos son activos sobre el receptor GABA_B.

El ácido γ -aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitor más abundante, activa tanto el receptor ionotrópico GABA_{A/C} como el receptor metabotrópico GABA_B (Hill y Bowery, POP/21.10.2004, *Nature*, 290, 149-152, 1981). Los receptores GABA_B que están presentes en la mayor parte de regiones del cerebro de los mamíferos sobre terminales presinápticos y neuronas postsinápticas, están implicados en el reglaje fino de la transmisión sináptica inhibitora. Los receptores presinápticos GABA_B a través de la modulación de canales Ca²⁺ activados con alto voltaje (tipo P/Q y N), inhiben la liberación de muchos neurotransmisores. Los receptores GABA_B postsinápticos activan el canal K⁺ (GIRK) rectificador interiormente copulado con proteína G, y regula la adenil ciclase (Billinton *et al.*, *Trends Neurosci.*, 24, 277-282, 2001; Bowery *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 54, 247-264, 2002). Dado que los receptores GABA están estratégicamente situados para modular la actividad de varios sistemas neurotransmisores, los ligandos del receptor GABA tendrían por lo tanto un empleo potencial como terapéuticos en el tratamiento de la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia y trastornos cognitivos (Vacher and Bettler, *Curr. Drug Target, CNS Neurol. Disord.* 2, 248-259, 2003; Bettler *et al.*, *Physiol Rev.* 84, 835-867, 2004).

Los receptores nativos GABA_B son estructuras heteroméricas compuestas de dos tipos de subunidades GABA_BR1 y GABA_BR2 (Kaupmann *et al.*, *Nature*, 386, 239-246, 1997 y *Nature*, 396, 683-687, 1998). La estructura de GABA_BR1 y R2 muestra que pertenecen a la familia de los receptores copulados con proteína G (GPCRs) llamada familia 3. Otros miembros de la familia 3 GPCRs incluyen el glutamato metabotrópico (mGlu1-8), feromonas vomeronasales sensibles al calcio, y receptores putativos del sabor (Pin *et al.*, *Pharmacol. Ther.* 98, 325-354, 2003). Los receptores de la familia 3 (incluyendo los receptores GABA_B) se caracterizan por dos dominios topológicos claramente separados: un dominio amino-terminal extracelular excepcionalmente largo (ATD, 500-600 aminoácidos), el cual contiene un módulo venus flytrap para la unión agonista (sitio ortoestérico) (Galvez *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 275, 41166-41174, 2000) y los segmentos helicoidales 7TM más el dominio carboxilo-terminal intracelular que está implicado en la activación del receptor y la copulación con la proteína G. El mecanismo de la activación del receptor mediante la acción agonista en el heterodímero GABA_BR1R2 es único entre los GPCRs. En el heterómero, solamente la subunidad GABA_BR1 se

une al GABA, mientras que la GABA_BR2 es responsable de la copulación y activación de la proteína G (Havlickova et al., *Mol. Pharmacol.* 62, 343-350, 2002; Kniazeff et al., *J. Neurosci.* 22, 7352-7361, 2002).

Schuler et al., *Neuron*, 31, 47-58, 2001 han demostrado que los ratones knock-out (KO) en el GABA_BR1, presentan espontáneos ataques e hiperalgesia. Estos ratones KO han perdido todas las respuestas bioquímicas y electrofisiológicas GABA_B. Fue interesante ver que los ratones KO GABA_BR1 estaban más ansiosos en dos modelos de ansiedad, a saber en los ensayos con la caja luz-oscuridad (luz decreciente en el tiempo), y en los ensayos con la caja de peldaños (parte posterior en disminución y peldaños trepados). Los mismos mostraron un claro deterioro del modelo de realización por evitación pasiva, indicando procesos de memoria deteriorados. El GABA_BR1 KO mostró también una hiperlocomoción aumentada e hiperactividad en el nuevo ambiente. El gen GABA_BR1 se mapeó al cromosoma 6p21.3 el cual está entre el HLA clase I, una región ligada con la esquizofrenia, epilepsia y dislexia (Peters et al., *Neurogenetics* 2, 47-54, 1998), Mondabon et al., *Am. J. Med. Genet* 122B/1, 134, 2003 han informado acerca de una débil asociación del polimorfismo Ala20Val del gen GABA_BR1 con la esquizofrenia. Además, Gassmann et al., *J Neurosci*, 24, 6086-6097, 2004 ha mostrado que los ratones GABA_BR2KO padecen de ataques espontáneos, hiperalgesia, actividad hiperlocomotora y grave deterioro de la memoria, comparable con los ratones GABA_BR1KO. Por lo tanto, los receptores heteroméricos GABA_BR1R2 son responsables de estos fenotipos.

Baclofen (Lioresal[®], β -clorofenil GABA), un agonista selectivo del receptor GABA_B con EC₅₀ = 210 nM en el receptor nativo, es el único ligando que ha sido empleado desde 1972 en el estudio clínico para el tratamiento de la espasticidad y la rigidez del músculo esquelético en pacientes después de una lesión de médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral. La mayoría de los estudios preclínicos y clínicos efectuados con baclofen y agonistas del receptor GABA_B fueron asociados para el tratamiento del dolor y ansia neuropáticos con la cocaína y nicotina (Misgeld et al., *Prog. Neurobiol.* 46, 423-462, 1995; Enna et al., *Life Sci*, 62, 1525-1530, 1998; McCarron y Enna, *Neuropharmacology* ("Neurofarmacología"), 38, 1767-1773, 1999, Brebner et al., *Neuropharmacology*, 38, 1797-1804, 1999; Paterson Et al., *Psychopharmacology*, 172, 179-186, 2004). En pacientes con trastornos de pánico, el Baclofen se ha mostrado que es significativamente efectivo en la reducción del número de ataques de pánico y síntomas de ansiedad según se midió con la escala Hamilton de ansiedad, la escala Zung de ansiedad y la subescala Katz-R de nerviosismo (Breslow et al., *Am. J. Psychiatry*, 146, 353-356, 1989). En un estudio con un pequeño grupo de veteranos con trastornos crónicos de estrés posttraumático afín al combate (PTSD), se ha encontrado que el baclofen es un tratamiento efectivo y bien tolerado. Da como resultado mejoras significativas en todos los síntomas de PTSD, los más notables, la evasión mental, el aturdimiento emocional y los síntomas de hiperexcitación, y también una reducción de la ansiedad y depresión que los acompaña (Drake et al., *Ann. Pharmacother.* 37, 1177-1181, 2003). En un estudio preclínico, el baclofen fue capaz de invertir la reducción en la inhibición del prepulso (PPI) de la respuesta del susto acústico inducido por la dizocilpina, pero no por la apomorfina en el modelo PPI de rata, de psicosis (Bortolato et al., *Psychopharmacology*, 171, 322-330, 2004). Por lo tanto, el agonista del receptor GABA_B tiene un potencial en la terapia farmacológica de los trastornos psicóticos. Desafortunadamente, el Baclofen tiene un número de efectos colaterales desventajosos incluyendo una pobre penetración en la barrera de la sangre del cerebro, una muy corta duración de la acción y una estrecha ventana terapéutica (relajación muscular, sedación y tolerancia) que limitan su utilidad.

Urwyler et al., *Mol. Pharmacol.*, 60, 963-971, 2001 han informado sobre una nueva clase de ligandos del receptor GABA_B, llamados moduladores alostéricos positivos, CGP7930 [2,6-di-terc-butil-4-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenol] y su aldehído análogo CGP13501. Estos ligandos no tienen ningún efecto en sus propios receptores GABA_B, pero en unión con GABA endógeno, incrementan tanto la potencia como la máxima eficacia de GABA en el GABA_BR1R2 (Pin et al., *Mol. Pharmacol.*, 60, 881-884, 2001). De manera interesante, recientes estudios con CGP7930 (Binet et al., *J Biol. Chem.*, 279, 29085-29091, 2004) han mostrado que este modulador positivo activa directamente los siete dominios trans-membránicos (TMD) de la subunidad GABA_BR2. Mombereau et al., *Neuropsychopharmacology*, 1-13, 2004, han informado recientemente sobre los efectos ansiolíticos del tratamiento agudo y crónico con el modulador positivo del receptor GABA_B, GS39783 (N,N-diciclo-pentil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidin-4,6-diamina) (Urwyler et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307, 322-330, 2003) en la caja luz-oscuridad y modelos de ansiedad para ensayo de aturdimiento por encima de cero. Debido a que los potenciadores del GABA_B no tienen ningún efecto sobre la actividad del receptor en ausencia de GABA, pero potencian alostéricamente la afinidad del receptor GABA_B para el GABA endógeno, se espera que estos ligandos tengan un mayor perfil de efecto colateral, comparado con el baclofen. En efecto, el GS39783 a 0,1-200 mg/kg de PO, no tiene ningún efecto sobre la actividad locomotora espontánea, ensayo de la rueda giratoria, la temperatura del cuerpo y ensayo de tracción en comparación con el baclofen, el cual mostró estos efectos colaterales a 2,5-15 mg/kg de PO. El GS39783 no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento de la cognición según se midió mediante el ensayo de comportamiento de evasión pasiva, en ratones y ratas. Además, el GS39783 presentó efectos similares a los ansiolíticos en los ejemplos del ensayo del laberinto elevado (rata), ensayo del laberinto elevado a cero (ratones y ratas), y ensayo de hipertermia inducida por el estrés (ratones). Por lo tanto, el GS39783 constituye un nuevo ansiolítico sin efectos colaterales, asociado con baclofen o benzodiazepinas (Cryan et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 310, 952-963, 2004). La investigación preclínica con el CGP7930 y GS39783 ha mostrado que ambos compuestos fueron efectivos en el decrecimiento de la auto-administración de cocaína en ratas (Smith et al., *Psychopharmacology*, 173, 105-111, 2004). El modulador positivo CGP7930 ha sido también estudiado preclínicamente para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastro esofágico (GERD) y se encontró que era efectivo (patente WO 03/090731). Empleo de moduladores positivos del receptor GABA_B, en trastornos gastrointestinales).

Se ha informado que los moduladores alostéricos positivos para otra familia 3 GPCRs que incluye el receptor mGlu1 (Knoflach et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 13402-13407, 2001; Wichmann et al., *Fármaco*, 57, 989-

992, 2002), receptor sensible al calcio (NPS R-467 y NPS R-568)(*Hammerland et al., Mol. Pharmacol., 53, 1083-1088, 1998*)(US 6.313.146), receptor mGlu2 [LY 487379, N-(4-(2-metoxifenoxi)-fenil-N-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)-pirid-3-ilmetilamina y sus análogos] (WO 01/56990, potenciadores de receptores del glutamato) y receptor mGlu5 (CPPHA, N-{4-cloro-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)metil]fe-nil}-2-hidroxibenzamida) (*O'Brien et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 27, Jan. 27, 2004*). De manera interesante se ha demostrado que estos moduladores positivos se unen a nuevos sitios alostéricos situados entre los siete dominios trans-membránicos (7TMD), potenciando con ello la afinidad del agonista, estabilizando el estado activo de la región 7TMD (*Knoflach et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 98, 13402-13407, 2001; Schaffhauser et al., Mol. Pharmacol., 64, 798-810, 2003*). Además, los NPS R-467, NPS R-568 (Tecalcet) y compuestos afines representan los primeros moduladores alostéricos positivos que entran las pistas clínicas debido a su modo alostérico de acción.

Objetos de la invención son los compuestos de fórmula I y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos, la preparación de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos, medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable de la misma, el fabricante de dichos medicamentos y el empleo de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos de la clase mencionada anteriormente, tales como la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez muscular esquelética, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y ansia asociados a la cocaína y nicotina, psicosis, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastornos gastro-intestinales y, respectivamente, para la fabricación de los correspondientes medicamentos.

Las siguientes definiciones de los términos generales de la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Como se emplea en la presente descripción, el término “alquilo” representa un grupo de cadena de carbonos lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo y similares.

El término “alquilo de 1 a 7 átomos de carbono” representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono. De preferencia, los grupos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se emplea en la presente, el término “alquenilo” representa un grupo de cadena de carbonos lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y similares.

Como se emplea en la presente, el término “arilalquilo” o “arilaquenilo” representan un anillo aromático no saturado, por ejemplo, fenilo o naftilo, el cual se une a una cadena de carbonos alquilo o alquenilo como se ha definido más arriba.

El término “halógeno” representa cloro, yodo, flúor y bromo.

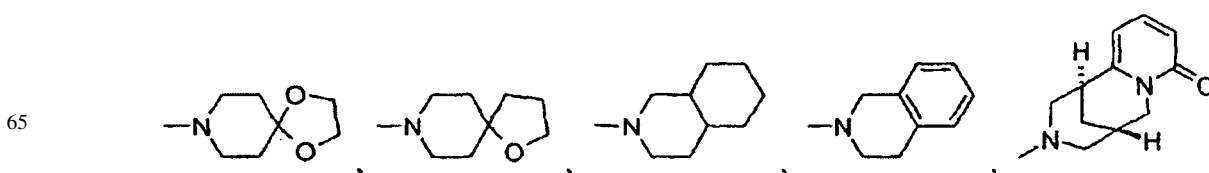
El término “halógeno-alquilo” representa un grupo alquilo como se ha definido más arriba, el cual está substituido con uno o más átomos de halógeno.

El término alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono representa un grupo en donde el radical alquilo es como se ha definido más arriba y el grupo alquilo está unido mediante un átomo de oxígeno.

El término “cicloalquilo” representa un anillo de carbonos con 3 a 6 átomos de carbono, de preferencia es ciclopropilo.

La expresión “anillo de 5, 6 ó 7 miembros el cual puede contener además del átomo de N, un heteroátomo adicional seleccionado del grupo formado por O, S ó N”, significa un anillo no aromático, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxo-tiomorfolina, piperazina, 1,4-diazepan, 1,4-oxazepan o similares.

La expresión “en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un sistema de anillo heterocíclico que contiene por lo menos dos anillos y el cual puede contener uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo formado por N u O”, representa por ejemplo los siguientes grupos:



ES 2 290 885 T3

La expresión “sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” comprende las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que X es -S-. Los compuestos especialmente preferidos de este grupo son aquellos en donde R¹ es alquilo y R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de cinco o seis miembros el cual puede contener un heteroátomo -O- adicional, y el cual está sin substituir o substituido con alquilo inferior.

Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de morfolina, por ejemplo, los siguientes compuestos:

4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(6-metil-2-pentilsulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(2-hexilsulfanil-6-trifluormetil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(2-hexilsulfanil-6-etil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina y

4-[1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etil]-morfolina.

Los compuestos preferidos de este grupo son además aquellos en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de pirrolidina o piperidina, el cual está opcionalmente substituido con alquilo inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

2-hexilsulfanil-4-metil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidina,

2-hexilsulfanil-4-metil-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidina,

4-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina, y

4-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina.

Los compuestos preferidos de la presente invención son además aquellos en donde R¹ es arilalquilo, opcionalmente substituidos con alquilo inferior, y R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de cinco o seis miembros el cual puede contener un heteroátomo -O- adicional, por ejemplo, el siguiente compuesto:

4-[2-(4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-6-metil-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina.

Se prefieren además otros compuestos, en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un sistema de anillos heterocíclicos, que contiene por lo menos dos anillos y los cuales pueden contener uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo formado por N u O, por ejemplo, el siguiente compuesto:

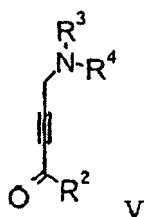
(1S,5S)-3-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2- α][1,5]diazocin-8-ona.

Los compuestos de fórmula I, en donde R⁵ es hidrógeno, son los más preferidos.

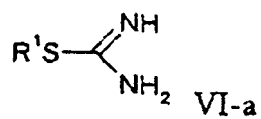
Otro objeto de la presente invención son otros compuestos, en donde R⁵ es metilo o X es -NH-.

Los compuestos antes mencionados de fórmula I pueden obtenerse de acuerdo con la invención, mediante las siguientes variantes de procedimiento:

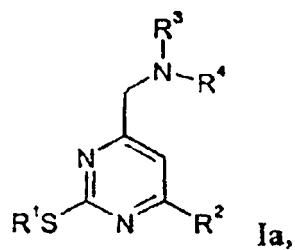
a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

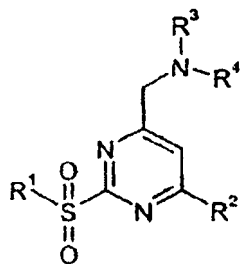


para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1 a R^4 son como se ha descrito más arriba, o

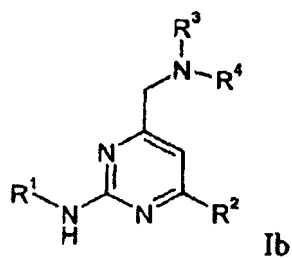
b) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con una amina de fórmula

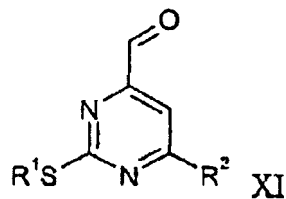


para dar un compuesto de fórmula



en donde R^1 a R^4 son como se ha descrito más arriba, o

c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

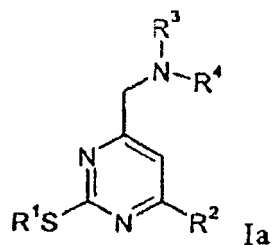


con una amina de fórmula



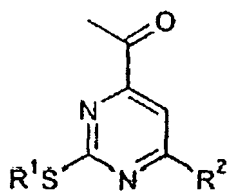
II

para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito más arriba, o

d) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

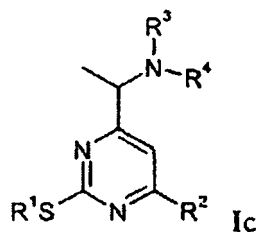


con una amina de fórmula



II

para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito más arriba, y

si se desea, se convierte el compuesto de fórmula I obtenido en una sal farmacéuticamente agradable.

ES 2 290 885 T3

A continuación, se describe la preparación de los compuestos de fórmula I con más detalle:

En los esquemas 1-4 se describen procedimientos para la preparación del compuesto de fórmula I, a partir de compuestos conocidos, a partir de productos comerciales, o a partir de compuestos los cuales pueden prepararse de manera convencional.

La preparación de los compuestos de fórmula I se muestra además con detalle al describir los ejemplos 1 - 43.

En la descripción del procedimiento, han sido empleadas las siguientes abreviaturas:

TEA = trietilamina

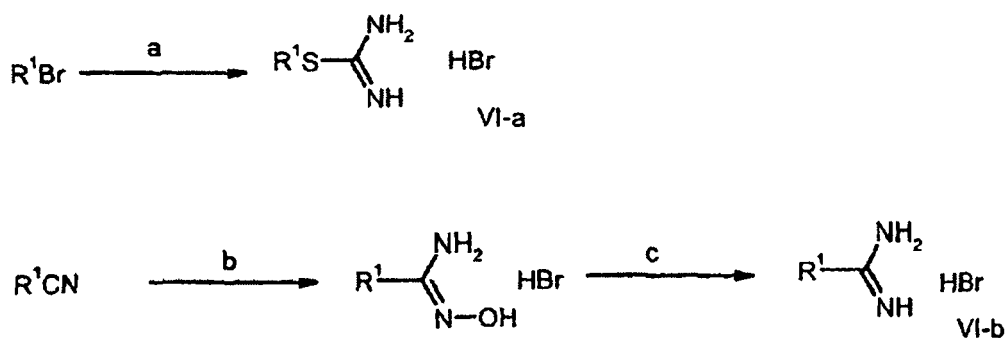
THF = tetrahidrofurano

OXONE® = monopersulfato de potasio, sal triple

DCM = 4-(dicianometilen)-2-metil-6-(4-dimetilamino-estiril)-4*H*-pirano

DMF = N,N-dimetilformamida

Esquema 1



a) tiourea, EtOH, reflujo, 24 horas,

b) $NH_2OH \cdot HCl$, TEA, EtOH, reflujo, 24 horas

c) $MsOH$, $RaNi$, EtOH, H_2 , 3 horas.

De acuerdo con el esquema 1, los productos intermedios de fórmula VI-a y VI-b pueden prepararse como sigue;

Paso a

Se calienta a reflujo, tiourea y un correspondiente compuesto de fórmula R^1Br , por ejemplo el 1-bromohexano en atmósfera de nitrógeno, en un alcohol, por ejemplo, etanol, durante aproximadamente 20 horas. El alcohol se evapora, y después de un aislamiento y purificación habituales, se obtiene el correspondiente hidrobromuro de isotiourea de fórmula VI-a.

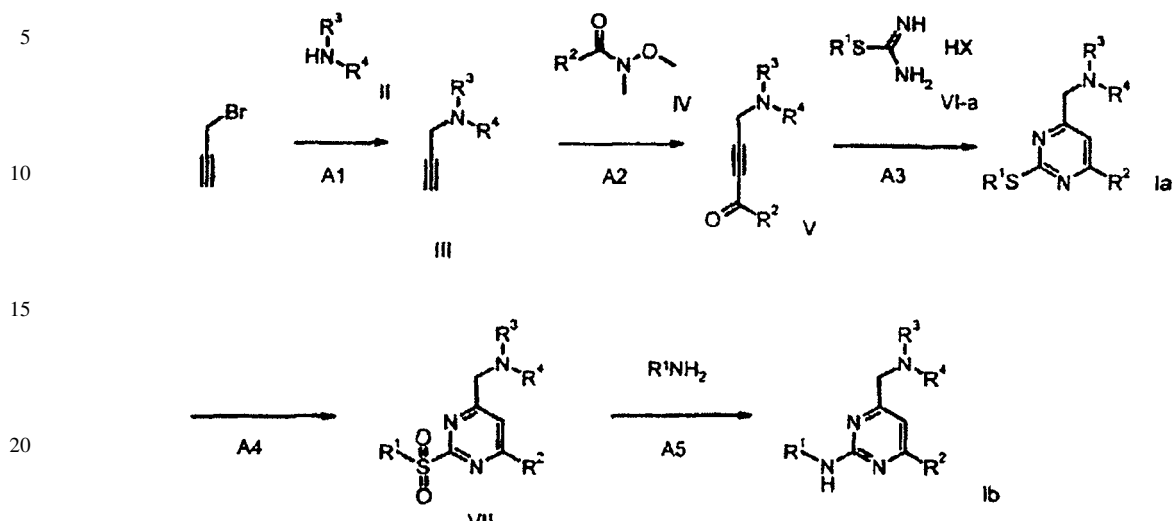
Paso b

Se disuelve un cianuro de fórmula R^1CN e hidrocloreuro de hidroxilamina, en un alcohol, por ejemplo, en etanol, y se trata con trietilamina. Después del aislamiento y purificación se obtiene la correspondiente N-hidroxi-amidina.

Paso c

A una solución de la N-hidroxi-amidina, obtenida en el paso b, y un alcohol, por ejemplo etanol, se añade níquel Raney recién preparado y ácido metansulfónico ($MsOH$). La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después del aislamiento y purificación, se obtienen los correspondientes mesilatos de amidina.

Esquema 2



A1) K_2CO_3 , MeOH, 0-20°C,

A2) iPrMgCl , THF, -20°C ó BuLi , THF -70°C,

A3) TEA, THF, 20°C ó NaOMe, MeOH,

A4) OXONE® (monopersulfato de potasio, sal triple), MeOH,

A5) THF, 20°C.

De acuerdo con el esquema 2, los productos intermedios de fórmulas VI-a y VI-b pueden prepararse de la siguiente manera:

Compuestos intermedios de fórmula VI

Se suspende el N,O-dimetil-hidroxilamina HCl en atmósfera de nitrógeno, en DCM y se enfría en hielo. Se añade trietilamina lentamente, a continuación se añade lentamente cloruro de acetilo, la temperatura alcanza aproximadamente los 20°C a pesar del enfriamiento con hielo y la lenta adición. Se continúa agitando sin enfriar durante aproximadamente 30 minutos. Después de la extracción y purificación, se obtiene la N-metoxi-N-metil-acetamida.

o bien

se suspende el N,O-dimetil-hidroxilamina HCl en atmósfera de nitrógeno en DCM y se enfría en hielo. Se añade trietilamina lentamente, a continuación se añade lentamente cloruro de ciclopropancarboxilo. Se continúa agitando sin enfriar durante 1 hora. Extracción: 2 x DCM, 1 x HCl 1N, 1 x NaCl. Destilación: 75°C/20 mbars. Se obtiene la metoxi-metil-amida del ácido ciclopropancarboxílico.

Paso A1

Un compuesto de fórmula HNR^3R^4 (II) por ejemplo morfolina, se disuelve en un alcohol, por ejemplo en MeOH y se enfría en hielo en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añade carbonato de potasio y bromuro de propargilo mientras se agita en hielo. Se continúa la agitación sin enfriamiento durante aproximadamente 4 horas. La suspensión obtenida se trabaja de la manera habitual. Se obtiene un compuesto de fórmula III, por ejemplo, la 4-prop-2-inil-morfolina.

Paso A2

El compuesto obtenido en el paso A1 se disuelve en atmósfera de nitrógeno en THF y se enfría a aproximadamente -40°C. A continuación se añade una solución de cloruro de isopropil magnesio en THF mientras se mantiene la temperatura por debajo de -20°C. Se continúa la agitación de -40°C a -30°C durante aproximadamente 30 minutos. En un matraz separado, se disuelve un compuesto de fórmula IV por ejemplo la N-metoxi-N-metilacetamida en atmósfera de nitrógeno en THF y se enfría a -10°C en hielo/MeOH. La solución Grignard preparada más arriba se transfiere a la solución de amida Weinreb a -10°C mediante un tubo de teflón y una presión de nitrógeno ligeramente positiva en

el recipiente 1. La agitación a -10°C a 0°C se continúa durante aproximadamente 2 horas. La suspensión resultante se trabaja de la manera habitual. Se obtiene un compuesto de fórmula V, por ejemplo el 5-morfolin-4-il-pent-3-in-2-ona.

5 Paso A3

El compuesto obtenido en el paso A2, por ejemplo el 5-morfolin-4-il-pent-3-in-2-ona, y un compuesto de fórmula VI-a por ejemplo el hidrobromuro de 2-hexil-isotiourea se disuelven en atmósfera de nitrógeno, en DMF, a continuación se añade N,N-diisopropil etilamina y se agita a temperatura ambiente continuada durante aproximadamente 18 horas. Se opera con la suspensión resultante de manera habitual. Se obtiene un compuesto de fórmula Ia, por ejemplo 4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina.

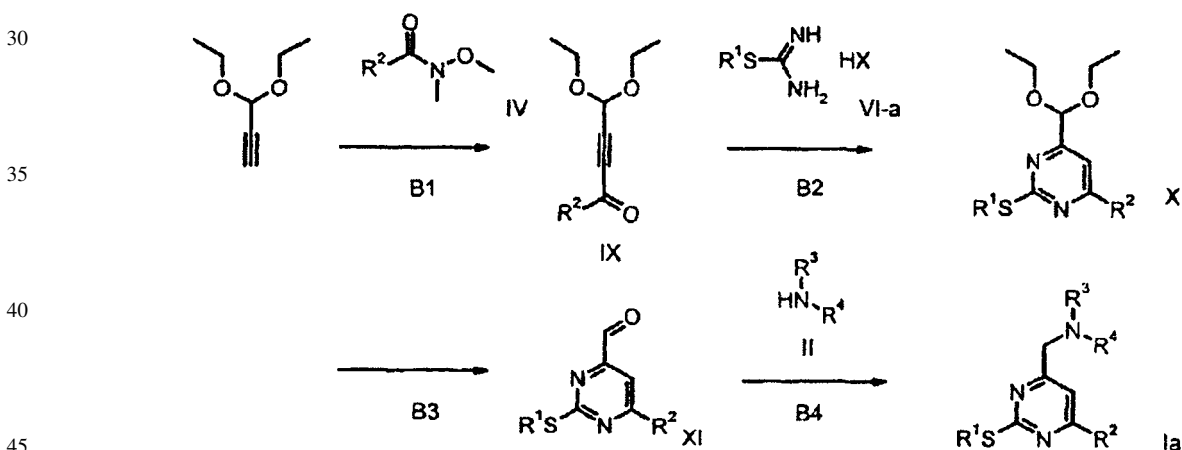
Paso A4

El compuesto de fórmula Ia obtenido en el paso A3, por ejemplo el 4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina, se disuelve en MeOH y se trata con monopersulfato de potasio sal triple (OXONE[®]) durante aproximadamente 2 horas. Se obtiene un compuesto de fórmula VII, por ejemplo la 4-(2-hexilsulfonil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina.

20 Paso A5

Un compuesto de fórmula VII obtenido en el paso A4, y una amina de fórmula R^1NH_2 , disueltos en THF se agitan a 20°C durante la noche. Se obtiene un compuesto de fórmula Ib.

Esquema 3



B1) BuLi, THF -70°C a -30°C ,

B2) TEA, THF, 20°C ,

B3) HCl 4N ó TFA/ H_2O ,

B4) NaBH_3CN ó pyBH_3 , EtOH/AcOH 10:1, 20°C ó $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ puro, NaBH_3CN , iPrOH

De acuerdo con el esquema 3, los compuestos de fórmula Ia pueden prepararse como sigue:

Paso B1

Se disuelve dietilacetato de propargilaldehído en THF en atmósfera de argón y se enfría a -70°C . A continuación se añade una solución de butillitio en hexano y se continúa la agitación durante aproximadamente 30 minutos a -30°C . A continuación se añade un correspondiente compuesto de fórmula IV por ejemplo N-metoxi-N-metilacetamida, en THF. Después de 30 minutos a -30°C , la reacción se interrumpe mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl . Después del acabado habitual, se obtiene un correspondiente compuesto de fórmula IX por ejemplo 5,5-dietoxi-pent-3-in-2-ona.

Paso B2

El compuesto obtenido en el paso B1, por ejemplo, la 5,5-dietoxi-pent-3-in-2-ona, y un correspondiente compuesto de fórmula VI-a, por ejemplo el hidrobromuro de 2-hexil-isotiurea, se disuelven en atmósfera de nitrógeno en THF. A continuación se añade lentamente trietilamina mientras se enfría en un baño de hielo para mantener la temperatura a 20°C. La suspensión se agita sin enfriar durante aproximadamente 5 horas. El producto obtenido, por ejemplo la 4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina se acaba de la manera habitual.

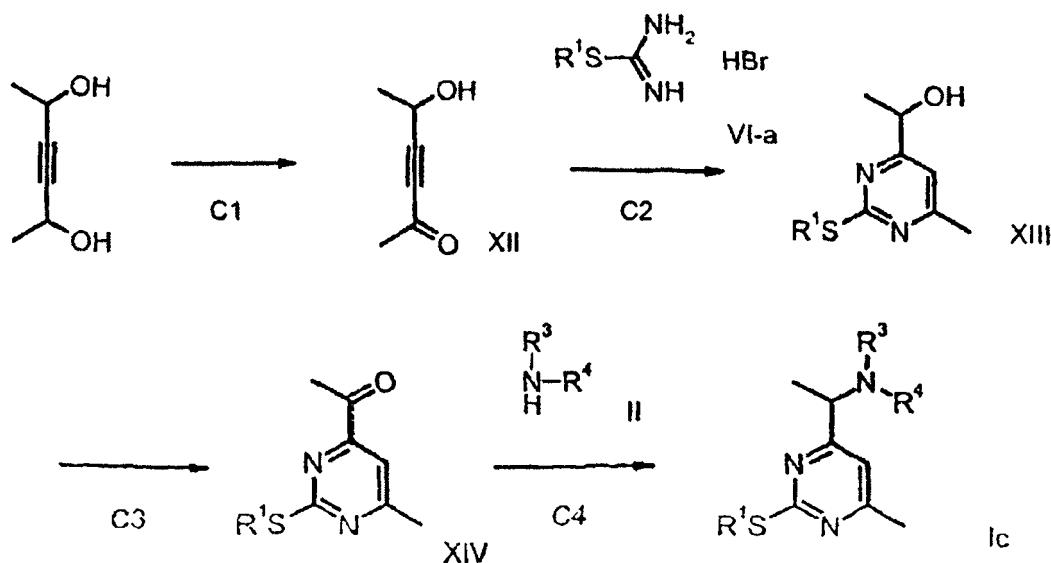
Paso B3

Un compuesto obtenido en el paso B2, por ejemplo la 4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina, se disuelve en THF y H₂SO₄ acuoso y se calienta a 50°C durante aproximadamente 33 horas. A continuación la solución se vierte en solución de Na₂CO₃ fría y se trabaja de la manera convencional. Se obtiene un compuesto de fórmula XI, por ejemplo el 2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-carbaldehído.

Paso B4

Un compuesto de fórmula XI, obtenido en el paso B3, por ejemplo el 2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-carbaldehído, se disuelve en etanol y ácido acético. A continuación, se añade lentamente un compuesto de fórmula II, por ejemplo pirrolidina y cianoborohidruro de sodio a 20°C, y se continúa la agitación durante aproximadamente 24 horas. Se opera con la mezcla de reacción de manera convencional. Se obtiene un compuesto de fórmula Ia, por ejemplo la 2-hexilsulfanil-4-metil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidina.

Esquema 4



C1) CrO₃ en H₂SO₄ 4N, acetona, 0-20°C

C2) TEA, THF, 20°C

C3) CrO₃ en H₂SO₄ 4N, acetona, 0-20°C

C4) Ti(OiPr)₄, NaBH₃CN, iPrOH,

De acuerdo con el esquema 4, los compuestos de fórmula Ic pueden prepararse como sigue:

Paso C1

Una solución de 3-hexin-2,5-diol en acetona se enfría en hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añade reactivo de Jones (45 mmoles, CrO₃ 2M en H₂SO₄ 4M) lentamente a 5°C durante 2 horas. La solución de color verde resultante se decantó de las sales de cromo y se extrajo con AcOEt y solución saturada de NaCl. Se purifica el producto bruto. Se obtiene la 5-hidroxi-hex-3-in-2-ona de fórmula XII.

Paso C2

La 5-hidroxi-hex-3-in-2-ona y un compuesto de fórmula VI-a, por ejemplo el hidrobromuro de 2-hexil-isotiourea, se disuelven en THF. A continuación se añade trietilamina y se sigue agitando durante aproximadamente 3 horas. El producto obtenido se aísla y se purifica. Se obtiene un compuesto de fórmula XIII, por ejemplo el 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol.

Paso C3

Un compuesto obtenido en el paso C2, por ejemplo el 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol, se disuelve en atmósfera de nitrógeno en acetona. A continuación, se añade gota a gota, el reactivo de Jones, preparado a partir de 20 g de CrO_3 en 100 ml de H_2SO_4 4M. Después de agitar durante aproximadamente 2 horas a 20°C, la solución resultante se aísla y purifica de la manera convencional. Se obtiene un compuesto de fórmula XIV, por ejemplo la 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol.

Paso C4

Un compuesto de fórmula XIV, por ejemplo la 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol y un compuesto de fórmula II, por ejemplo morfolina, se disuelven en ortotitanato de tetraisopropilo y se calienta a aproximadamente 80°C durante 16 horas. La solución se diluye con 2-propanol y se trata con cianobromhidruro de sodio a aproximadamente 20°C durante 6 horas. El producto obtenido de fórmula Ic, por ejemplo la 4-[1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etil]-morfolina, se aísla y purifica de manera convencional.

Como se mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables, poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una afinidad con el receptor GABA_B .

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos que se describen a continuación.

Ensayo de movilización intracelular Ca^{2+}

Las células de ovario de hamster chino (CHO) que expresan establemente el $\text{GABA}_B\text{R1aR2a}$ y $\text{G}\alpha 16$ humanos, se sembraron a base de 5×10^4 células/pocillo en placas negras/fondo transparente, de 96 pocillos, tratadas con poli-D-lisina (BD Biosciences, Palo Alto, CA). 24 horas más tarde, las células se cargaron durante 90 minutos a 37°C con 4 μM de Flou-4 acetoximetil éster (n° de catálogo F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) en tampón de carga (1 x HBSS, 20 mM de HEPES, 2,5 mM de Probenecid). Se adquirió la solución salina equilibrada de Hank (HBSS) (10X) (n° de catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (n° de catálogo 15630-056) en Invitrogen, Carlsbad, CA. Probenecid (259 mM) (n° de catálogo P8761) fue de Sigma, Buchs, Suiza. Las células se lavaron cinco veces con tampón de carga para eliminar el exceso de colorante y la movilización de calcio intracelular, $[\text{Ca}^{2+}]$ se midió empleando un lector de placas de imagen fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Menlo Park, CA), como se ha descrito anteriormente (Porter et al., Br.J. Pharmacol., 128, 13-20, (1999)). Los potenciadores se aplicaron 15 minutos antes de la aplicación del GABA. Para el ensayo de la desviación de GABA, se determinaron las curvas concentración-respuesta de GABA (0,0003 - 30 μM), en ausencia y presencia de 10 μM de potenciador. La desviación de GABA se define como el $\log [\text{EC}_{50}(\text{GABA} + 10 \mu\text{M de potenciador})/\text{EC}_{50}(\text{GABA solo})]$. Se determinó el % máximo de efecto potenciador (% de E_{max}) y potencia (valor EC_{50}) de cada potenciador a partir de la curva concentración - respuesta del potenciador (0,001-30 μM) en presencia de 10 nM de GABA (EC_{10}). Las respuestas se midieron como el aumento del pico de fluorescencia menos el básico, normalizado al máximo efecto estimulador inducido por 10 μM de GABA solo (considerado 100%), y 10 nM de GABA solo (considerado 0%). Los datos se ajustaron con la ecuación $Y = 100 + (\text{Max}-100)/(1 + (\text{EC}_{50}/[\text{fármaco}])^n$ en donde Max es el máximo efecto, EC_{50} la concentración que induce el efecto medio máximo y n la pendiente de la colina.

Ejemplo	Ensayo de movilización del Ca^{2+} intracelular en la célula CHO-GABA _B R1aR2a- α 16		Cambio de GABA
	E_{max} (%) con 10nM de GABA solo = 0% 10 μ M de GABA solo = 100%	EC_{50} (μ M) con 10 nM de GABA	Log [EC ₅₀ (GABA + 10 μ M cp) / EC ₅₀ (GABA solo)]
1	46	2,2	- 0,75
2	52	1,7	- 0,55
11	41	4,2	- 0,60
16	48	8,5	-0,50
31	60	9,6	- 0,69
35	62	1,8	- 0,92
37	74,2	8,2	- 0,76
38	61	6,3	- 0,71
39	62	6,4	- 0,48
41	60	4,1	- 0,86
43	49	4,4	- 0,70

Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables, pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía oral p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede sin embargo, efectuarse también por vía rectal, p. ej., en forma de supositorios, o parenteralmente, p. ej., en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. La lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. pueden emplearse como tales excipientes p. ej., para comprimidos, grageas y cápsulas duras de gelatina.

Excipientes adecuados para cápsulas blandas de gelatina son p. ej., aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y polioles líquidos, etc.

Excipientes adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son p. ej., agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Excipientes adecuados para soluciones para inyección son p. ej., agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc.

Excipientes adecuados para supositorios son p. ej., aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

ES 2 290 885 T3

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

- 5 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto, a los requisitos de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral una dosis diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I debería ser apropiada, aunque el límite superior antes citado puede también ser superado cuando es necesario.

10 *Formulación de comprimidos (granulación en húmedo)*

	Items	Ingredientes	mg/comprimido			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1.	Compuesto de fórmula IA ó IB	5	25	100	500
	2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
20		Total	167	167	167	831

Procedimiento de elaboración

- 25 1. Mezclar los items 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
- 30 3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el item 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

	Item	Ingrediente	mg/cápsula			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
35	1.	Compuesto de fórmula Ia ó Ib	5	25	100	100
	2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
	3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
	4.	Talco	10	15	10	25
	5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
40		Total	200	200	300	600

Procedimiento de elaboración

- 45 1. Mezclar los items 1, 2, y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
- 50 2. Añadir los items 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Llenar en una cápsula adecuada.

55 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas vienen dadas en grados Celsius.

Productos intermedios IV

N-metoxi-N-metil-acetamida

60 Se suspendió el N,O-dimetil-hidroxilamina HCl (100 g, 1025 mmoles), en atmósfera de nitrógeno en DCM (1000 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió trietilamina (300 ml, 2152 mmoles) lentamente, a continuación cloruro de acetilo (76,5 ml, 1076 mmoles), la temperatura alcanzó 20°C a pesar del enfriamiento con hielo y la lenta adición. La agitación sin enfriamiento continuó durante 30 minutos. Extracción: 1 x DCM, 1 x HCl 1N, 2 x solución saturada de NaCl. La
65 destilación a 42°C/20 mbars dió 69 g (65%) de un aceite incoloro.

ES 2 290 885 T3

Metoxi-metil-amida del ácido ciclopropancarboxílico

Se suspendió el N,O-dimetil-hidroxilamina HCl (40 g, 410 mmoles), en atmósfera de nitrógeno en DCM (400 ml) y se enfrió en hielo. Se añadió trietilamina (63 ml, 451 mmoles) y a continuación se añadió lentamente, cloruro de ciclo-propancarboxilo (41 ml, 451 mmoles) lentamente. La agitación sin enfriamiento continuó durante 1 hora. Extracción: 2 x DCM, 1 x HCl 1N, 1 x NaCl. Destilación: 75°C/20 mbars. Se obtuvieron 32,5 g (61%) de un aceite incoloro.

10 *Productos intermedios VI*

Hidrobromuro de 2-hexil-isotiourea

Se calentaron tiourea (50 g, 657 mmoles) y 1-bromohexano (119 ml, 723 mmoles) a reflujo en atmósfera de nitrógeno en etanol (500 ml) durante 20 horas. El etanol se evaporó y el aceite espeso se agitó en dietil éter (500 ml). El producto precipitó espontáneamente. Después de la filtración se obtuvieron 144,5 g (91%) de cristales de color blanco, p.f. 75°C.

20 *Hidrobromuro de 2-tio-2-(3,7,9-trimetil-2,6-decadienil) pseudo-urea*

De análoga manera, empleando el (2E,6E)-1-bromo-3,7,9-trimetil-deca-2,6-dieno.

25 *Hidrobromuro de 2-(4-metil-bencil)-isotiourea*

De análoga manera, empleando el bromuro de 4-metil-bencilo.

30 *Hidrobromuro de 2-((E)-3-m-tolil-alil)-isotiourea*

De análoga manera, empleando el 1-((E)-3-bromo-propenil)-3-metil-benceno.

35 *Hidrobromuro de 2-(4-terc-butil-bencil)-isotiourea*

De análoga manera, empleando el bromuro de 4-terc-butil-bencilo.

40 *Hidrobromuro de 2-(3-fenil-propil)-isotiourea*

De análoga manera, empleando el 1-bromo-3-fenil-propano. Se obtuvieron 25,9 g (72%) de un sólido de color blanco, p.f. 96°C.

45 *Hidrobromuro de 2-(1,3-dimetil-butil)-isotiourea*

De análoga manera, empleando el 2-bromo-4-metil-pentano.

50 *Hidroyoduro de 2-butil-isotiourea*

De análoga manera, empleando el 1-yodobutano.

55 *Hidrobromuro de 2-(4-fenoxi-butil)-isotiourea*

De análoga manera empleando el bromuro de 4-fenoxibutilo.

60 *N-hidroxi-nonanamidina*

Se disolvieron cianuro de octilo (2 g, 14 mmoles) e hidrocloreto de hidroxilamina (2,495 g, 36 mmoles) en EtOH (10 ml) y se trataron con trietilamina (5 ml, 36 mmoles) a reflujo durante la noche. Extracción: AcOEt/agua. La cromatografía de silica gel: heptano/AcOEt 1:2, proporcionó un sólido de color blanco (0,65 g, 26%). EM: m/z = 173 (M + H).

ES 2 290 885 T3

Mesilato de nonanamidina

A una solución de N-hidroxi-nonanamidina (0,6 g, 3,48 mmoles) en etanol (5 ml) se añadió níquel Raney recién preparado (0,05 g) y ácido metansulfónico (0,08 ml, 1,26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 20°C en una atmósfera de hidrógeno. La filtración a través de Celite y evaporación, proporcionó un aceite de color verde claro (0,5 g, 56%). EM:m/z = 157 (M+H).

Paso A1

4-prop-2-inil-morfolina

Se disolvió morfolina (100 ml, 1,148 moles) en MeOH (1 litro) y se enfrió en hielo en atmósfera de nitrógeno, a continuación, se añadieron carbonato de potasio (120 g, 0,63 mmoles) y bromuro de propargilo (124 ml, 1,148 moles) mientras se agitaba enfriando con hielo. La agitación se continuó sin enfriar con hielo durante 4 horas. La suspensión de color blanco se filtró a través de papel y los sólidos se lavaron con MeOH (100 ml) y el MeOH se evaporó cuidadosamente. El precipitado de color blanco se suspendió en DCM (400 ml), se filtró a través de papel, y se evaporó cuidadosamente. Finalmente, se destiló el aceite a 60°C/16 mbars. Se obtuvieron 100 g (70% de un aceite incoloro).

Paso A2

5-morfolin-4-il-pent-3-in-2-ona

Se disolvió 4-prop-2-inil-morfolina (22 g, 176 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (40 ml) y se enfrió a -40°C. A continuación se añadió una solución 2M de cloruro de isopropil magnesio en THF (97 ml, 193 mmoles) manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. Se continuó la agitación de -40°C a -30°C durante 30 minutos. En un matraz separado, se disolvió N-metoxi-N-metilacetamida (20 g, 193 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (40 ml) y se enfrió a -10°C en hielo/MeOH. La solución de Grignard preparada más arriba se transfirió a la solución de amida Weinreb a -10°C mediante un tubo de teflón con una presión de nitrógeno ligeramente positiva en el recipiente 1. No hubo exotermia. La agitación de -10°C a 0°C continuó durante 2 horas. La suspensión resultante de color blanco se vertió sobre una mezcla 1:1 de hielo y solución saturada de NH₄Cl (400 ml). Extracción: 2x AcOEt, 1 x solución saturada de NaCl. Se obtuvo un aceite de color amarillo (26,1 g, 89%). La cromatografía con silica gel en heptano/acetato de etilo 1:2 dio 19,4 g (66%) de un aceite de color pardo el cual se destiló con el tubo de bolas a 130°C/0,2 mbars. Se obtuvieron 15,8 g (53%) de un aceite de color amarillo.

Paso A3

Ejemplo 1

4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

Se disolvieron 5-morfolin-4-il-pent-3-in-2-ona (1 g, 6 mmoles) e hidrobromuro de 2-hexil-isotiourea (1,06 g, 7 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en DMF (10 ml), a continuación se añadió N,N-diisopropil etilamina (4,1 ml, 24 mmoles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se evaporó la DMF. El producto se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml) y solución saturada de NH₄Cl (2 x 50 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre una columna de silica gel aminada con un gradiente de heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 440 mg (24%) de un líquido de color amarillo. EM: m/z = 310 (M+H).

Ejemplo 2

4-(6-metil-2-pentilsulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrocloreto de N-pentilisotiuronio. Se obtuvieron 260 mg (29%) de un aceite de color pardo. EM: m/z = 296 (M+H).

Ejemplo 3

4-[6-metil-2-((2E,6E)-3,7,9-trimetil-deca-2,6-dienil-sulfanil)-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-tio-2-(3,7,9-trimetil-2,6-decadienil)pseudo-urea. Se obtuvieron 300 mg (35%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 404 (M+H).

ES 2 290 885 T3

Ejemplo 4

4-[6-metil-2-((E)-3-fenil-alilsulfanil)-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando la 2-((E)-3-fenil-alil)-isotiourea. Se obtuvieron 300 mg (34%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 342$ (M+H).

Ejemplo 5

4-[2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-6-metil-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando la 2-(p-metoxibencil)-2-tiopseudourea. Se obtuvieron 414 mg (40%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 346$ (M+H).

Ejemplo 6

4-[6-metil-2-(4-metil-bencilsulfanil)-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-(4-metil-bencil)-isotiourea. Se obtuvieron 427 mg (48%) de un aceite incoloro. EM: $m/z = 330$ (M+H).

Ejemplo 7

4-[6-metil-2-((E)-3-m-tolil-alilsulfanil)-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando la 2-((E)-3-m-tolil-alil)-isotiourea. Se obtuvieron 100 mg (20%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 356$ (M+H).

Ejemplo 8

4-[6-metil-2-(4-fenoxi-butilsulfanil)-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-(4-fenoxi-butil)-isotiourea. Se obtuvieron 100 mg (18%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 374$ (M+H).

Ejemplo 9

4-(2-butilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il-metil)-morfolina

De manera análoga, empleando el hidroyoduro de 2-butil-isotiourea. Se obtuvieron 100 mg (23%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 282$ (M+H).

Ejemplo 10

4-[2-(1,3-dimetil-butilsulfanil)-6-metil-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-(1,3-dimetil-butil)-isotiourea. Se obtuvieron 100 mg (20%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 310$ (M+H).

Ejemplo 11

4-[2-(4-terc-butil-bencilsulfanil)-6-metil-pirimidin-4-il-metil]-morfolina

De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-(4-*terc*-butil-bencil)-isotiourea. Se obtuvieron 200 mg (32%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 372$ (M+H).

ES 2 290 885 T3

Ejemplo 12

4-[6-metil-2-(3-fenil-propilsulfanil)-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina

- 5 De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-(3-fenil-propil)-isotiourea. Se obtuvieron 300 mg (48%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 344$ (M+H).

Ejemplo 13

4-(2-etilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

- 10 De manera análoga, empleando el hidrobromuro de 2-etil-2-tiopseudourea. Se obtuvieron 1,5 g (55%) de un aceite de color amarillo. EM: $m/z = 254$ (M+H).

Ejemplo 14

4(6-metil-2-octil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

- 20 Se disolvieron 5-morfolin-4-il-pent-3-in-2-ona (0,2 g, 1,2 mmoles) y mesilato de nonanamidina (0,5 g, 3 mmoles) en MeOH (5 ml) y se trataron con una solución 5,4 M de metilato de sodio en MeOH (1,33 ml, 7 mmoles) a reflujo durante 15 horas. El MeOH se evaporó, y la mezcla se extrajo con AcOEt y agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre Si-amina con un gradiente de heptano/AcOEt de 100:0 a 80:20 proporcionando un
25 aceite de color amarillo claro (0,2 g, 54%). EM: $m/z = 306,4$ (M+H).

Paso A4

4-(2-etanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

- Se disolvió 4-(2-etilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il-metil)-morfolina (2 g, 6,4 mmoles) en MeOH (20 ml) y se trató con monopersulfato de potasio sal triple (5,57 g, 9 mmoles) durante 2 horas. Se filtra, el filtrado se agita con una solución acuosa de NaHSO_3 al 10% (10 ml) durante 5 minutos, y a continuación se extrae con AcOEt/ H_2O . La
35 cromatografía sobre silica gel con un gradiente heptano/AcOEt de 3:2 a 2:3 proporcionó un aceite incoloro (0,6 g, 36%).

EM: $m/z = 286$ (M+H).

40

Paso A5

Ejemplo 15

(3,5-bis-trifluormetil-bencil)-(4-metil-6-morfolin-4-ilmetil-pirimidin-2-il)amina

- 4-(2-etanosulfonil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina (0,2 g, 0,55 mmoles) y 3,5-bis(trifluormetil)bencilamina (0,51 g, 2,1 mmoles) disueltos en THF (2 ml), se agitaron a 20°C durante la noche. Se evaporó y se extrajo con AcOEt (40 ml) y NaHCO_3 (40 ml).

50

La cromatografía sobre silica gel en AcOEt/heptano 2:1 proporcionó un aceite de color amarillo claro (60 mg, 20%). EM: $m/z = (M+H)$.

55 Paso B1

5,5-dietoxi-pent-3-in-2-ona

- Se disolvió dietilacetato de propargilaldehído (40 g, 312 mmoles) en YHF (200 ml) en atmósfera de argón y se
60 enfrió a -70°C. A continuación se añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (234 ml, 374 mmoles) y la agitación continuó durante 30 minutos a -30°C. A continuación se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (38,6 g, 374 mmoles) en THF (10 ml). Después de 30 minutos a -30°C la reacción se interrumpió mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl (20 ml). El producto se extrajo con AcOEt (2 x 200 ml), solución saturada de NH_4Cl (2 x 200 ml), se secó y se concentró. La cromatografía sobre silica gel con un gradiente heptano/acetato de etilo 100:0 a 95:5
65 proporcionó 38,5 g (72%) de un aceite incoloro. CG/EM $m/z = 232$ (M).

5,5-dietoxi-1,1,1-trifluor-pent-3-in-2-ona

Se disolvió 3,3-dietoxi-1-propino (10 ml, 70 mmoles) en atmósfera de argón en THF (200 ml) y se enfrió a -70°C. A continuación se añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (48 ml, 77 mmoles) lentamente a -70°C, a continuación se dejó calentar a -30°C y se agitó a -30°C durante 30 minutos, a continuación se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió trifluoracetato de etilo (9,2 ml, 77 mmoles) de una vez a -70°C (la temperatura subió a -50°C) a continuación se agitó sin enfriar hasta alcanzar los -30°C, a continuación se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Extracción: 2 x AcOEt, 1 x solución saturada de NH₄Cl, 1x solución saturada de NaCl. La cromatografía sobre sílica gel en heptano/acetato de etilo 5:1 proporcionó 4,94 g (31%) de un aceite de color naranja. CG/EM: m/z = 223 (M-H).

1-ciclopropil-4,4-dietoxi-but-2-in-1-ona

Se disolvió 3,3-dietoxi-1-propino (10 ml, 70 mmoles) en atmósfera de argón en THF (150 ml) y se enfrió a -70°C. A continuación se añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (48 ml, 77 mmoles) lentamente a -70°C, a continuación se dejó calentar a -30°C y se agitó a -30°C durante 30 minutos, a continuación se enfrió de nuevo a -70°C. La metoxi-metil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (10 g, 77 mmoles) se añadió enseguida a -70°C (la temperatura alcanzó -50°C) a continuación se agitó sin enfriar hasta alcanzar los 0°C, a continuación se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Extracción: 2 x AcOEt, 1 x solución saturada de NH₄Cl, 1 x solución saturada de NaCl. El aceite bruto de color pardo obtenido (15 g), se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel en heptano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 6 g (43%) de un aceite amarillento. EM: m/z = 151 (M).

4,4-dietoxi-but-2-in-1-ona

Se disolvió 3,3-dietoxi-1-propino (10 ml, 70 mmoles) en atmósfera de argón en THF (50 ml) y se enfrió a -70°C. A continuación se añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (48 ml, 77 mmoles) lentamente a -70°C, a continuación se dejó calentar a -40°C y se agitó a -40°C durante 15 minutos, a continuación se enfrió de nuevo a -70°C. Se añadió DMF (6 ml, 77 mmoles) a -70°C, a continuación se agitó sin enfriar hasta alcanzar los -10°C, a continuación se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Extracción: AcOEt, solución saturada de NH₄Cl. Cromatografía: heptano/acetato de etilo 95:5. Se obtuvieron 300 mg (2,7%) de un aceite incoloro volátil, el cual se empleó directamente en el próximo paso.

Paso B2

4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina

Se disolvieron 5,5-dietoxi-pent-3-in-2-ona (15 g, 88 mmoles) e hidrobromuro de 2-hexil-isotiurea (23 g, 97 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (150 ml). A continuación se añadió trietilamina (27 ml, 194 mmoles) lentamente mientras se enfriaba con un baño de hielo para mantener la temperatura a 20°C. La suspensión se agitó sin enfriar durante 5 horas. El producto se extrajo con AcOEt, solución saturada de NH₄Cl, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel en heptano/AcOEt 20:1. Se obtuvieron 22,3 g (80%) de un aceite incoloro y 2,8 g de un subproducto de color amarillo.

4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-6-trifluormetil-pirimidina

Se disolvieron 5,5-dietoxi-1,1,1-trifluor-pent-3-in-2-ona (2 g, 8,9 mmoles) e hidrobromuro de 2-hexil-isotiurea (2,4 g, 9,8 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (20 ml). A continuación se añadió trietilamina (2,7 ml, 19,6 mmoles) lentamente. La reacción fue exotérmica (40°C). La suspensión se agitó durante 4 horas a 20°C. El producto se extrajo con AcOEt, solución saturada de NH₄Cl, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel en heptano/AcOEt 20:1. Se obtuvieron 2,5 g (76%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 367 (M+H).

4-ciclopropil-6-dietoximetil-2-hexilsulfanil-pirimidina

Se disolvieron 1-ciclopropil-4,4-dietoxi-but-2-in-1-ona (2 g, 10 mmoles) e hidrobromuro de 2-hexil-isotiurea (2,7 g, 11,2 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (20 ml). A continuación se añadió trietilamina (3,1 ml, 22,4 mmoles) lentamente. La reacción fue ligeramente exotérmica (28°C). La suspensión se agitó durante 5 horas a 20°C. El producto se extrajo con AcOEt, solución saturada de NH₄Cl, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel en heptano/acetato de etilo 95:5. Se obtuvieron 2,86 g (83%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 339 (M+H).

4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-pirimidina

Se disolvieron 4,4-dietoxi-but-2-in-1-ona e hidrobromuro de 2-hexil-isotiurea (300 mg, 1,9 mmoles) (509 g, 2,1 mmoles) en atmósfera de nitrógeno en THF (3 ml). A continuación se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,2 mmoles). A continuación se agitó la suspensión a 20°C durante la noche. El producto se extrajo con AcOEt, solución saturada de NH₄Cl, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel en heptano/acetato de etilo 95:5. Se obtuvieron 260 mg (45%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 299 (M+H).

ES 2 290 885 T3

Paso B3

2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-carbaldehído

5 Se disolvió 4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina (19 g, 60,8 mmoles) en THF (100 ml) y H₂SO₄ acuoso 4N (100 ml) y se calentó a 50°C durante 33 horas. Se vertió en frío, solución de Na₂CO₃ al 10% (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada de NaCl. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel con un gradiente de heptano/DCM de 100:0 a 67:33. Se obtuvieron 10,7 g (74%) de un aceite de color amarillo.

2-hexilsulfanil-6-trifluormetil-pirimidin-4-carbaldehído

10 Se agitó 4-dietoximetil-2-hexilsulfonil-6-trifluormetil-pirimidina (1,6 g, 4,4 mmoles) en ácido trifluoroacético (15 ml) y agua (1,5 ml) durante 10 horas a 20°C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo, solución saturada de Na₂CO₃ y solución saturada de NaCl. Se obtuvieron 1,18 g (92%) de un aceite de color amarillo. EM: m/z = 311 (M+H+H₂O, hidrato).

6-ciclopropil-2-hexilsulfanil-pirimidina-4-carbaldehído

20 Se disolvió 4-ciclopropil-6-dietoximetil-2-hexilsulfanil-pirimidina (2,7 g, 8,8 mmoles) en THF (13 ml) y HCl 4N (13 ml) y se agitó a 20°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ al 10% frío (100 ml) y se extrajo dos veces con AcOEt y una vez con solución saturada de NaCl. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel en heptano/DCM con un gradiente de 100:0 a 67:33. Se obtuvieron 2 g (94%) de un aceite de color amarillo, el cual solidificó después de estar en el frigorífico. EM: m/z = 264 (M).

2-hexilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído

25 Se agitó la 4-dietoximetil-2-hexilsulfanil-pirimidina (250 mg, 0,8 mmoles) en THF (5 ml) y HCl 4N (5 ml) a 20°C durante 64 horas. La mezcla de reacción se vertió en Na₂CO₃ al 10% frío y se extrajo dos veces con AcOEt y una vez con solución saturada de NaCl. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel en heptano/AcOEt 10:1. Se obtuvieron 138 mg (73%) de un aceite de color amarillo. EM: m/z = 224 (M).

Paso B4

Ejemplo 16

2-hexilsulfanil-4-metil-6-pirrolidin-1-ilmetil.pirimidina

40 Se disolvió el 2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-carbaldehído (0,1 g, 0,42 mmoles) en etanol (1 ml) y ácido acético (0,1 ml). A continuación se añadieron pirrolidina (0,07 ml, 1 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (26 mg, 0,4 mmoles) lentamente a 20°C y se continuó agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en una cantidad mínima de DMF (0,8 ml) y se purificó directamente mediante cromatografía HPLC preparativa sobre una columna YMC combiprep ODS-AQ (75 x 20 mm iD, S-5 μM, 12 nm) con un gradiente acetonitrilo-agua. Se obtuvieron 34,7 mg (28%) de un líquido amarillo. MS: m/z = 294 (M+H).

Ejemplo 17

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-pirrolidino-3-ol

De análoga manera, empleando el 3-pirrolidinol. EM: m/z = 310 (M+H).

Ejemplo 18

[1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-pirrolidin-3-il-dimetil-amina]

De análoga manera, empleando la 3-(dimetilamino)pirrolidina. EM: m/z = 337 (M+H).

60

Ejemplo 19

2-hexilsulfanil-4-metil-6-piperidin-1-ilmetil-pirimidina

65

De análoga manera, empleando la piperidina. MS: m/z = 308 (M+H).

ES 2 290 885 T3

Ejemplo 20

8-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano

De análoga manera, empleando el 1,4 dioxo-8-azaespiro(4.5)decano. MS: $m/z = 366$ (M+H).

Ejemplo 21

Amida del ácido 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-piperidin-3-carboxílico

De análoga manera, empleando la nipecotamida. MS: $m/z = 351$ (M+H).

Ejemplo 22

4-(3,5-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina

De análoga manera, empleando la 3,5-dimetil-piperidina. MS: $m/z = 336$ (M+H).

Ejemplo 23

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-piperidin-4-ol

De análoga manera, empleando la 4-hidroxipiperidina. EM: $m/z = 324$ (M+H).

Ejemplo 24

2-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-deca-hidro-isoquinolina

De análoga manera, empleando la decahidroisoquinolina. EM: $m/z = 362$ (M+H).

Ejemplo 25

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-4-metil-[1,4]diazepan

De análoga manera, empleando la N-metilhomopiperazina. EM: $m/z = 337$ (M+H).

Ejemplo 26

2-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

De análoga manera, empleando la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. EM: $m/z = 356$ (M+H).

Ejemplo 27

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-azepan

De análoga manera, empleando la hexametenimina. EM: $m/z = 322$ (M+H).

Ejemplo 28

(2S,6R)-4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-2,6-dimetil-morfolina

De análoga manera, empleando la *cis*-2,6-dimetilmorfolina. EM: $m/z = 338$ (M+H).

Ejemplo 29

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-piperidin-3-ol

De análoga manera, empleando la 3-hidroxipiperidina. EM: $m/z = 324$ (M+H).

ES 2 290 885 T3

Ejemplo 30

4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina

5 De análoga manera, empleando la N-etilpiperazina. EM: $m/z = 337$ (M+H).

Ejemplo 31

10 *2-hexilsulfanil-4-metil-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidina*

De análoga manera, empleando la 2-metilpiperidina. EM: $m/z = 322$ (M+H).

Ejemplo 32

1-[4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona

15 De análoga manera, empleando la N-acetilhomopiperazina. EM: $m/z = 365$ (M+H).

Ejemplo 33

20 *4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-[1,4]oxazepan*

De análoga manera, empleando el hidrocloreto de homomorfolina. EM: $m/z = 323$ (M+H).

Ejemplo 34

30 *4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina*

De análoga manera, empleando la 2,6-dimetilpiperazina. EM: $m/z = 337$ (M+H).

Ejemplo 35

35 *(1S,5S)-3-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido [1,2-a] [1,5] diazocin-8-ona*

40 De análoga manera, empleando la (-)-citisina. EM: $m/z = 413$ (M+H).

Ejemplo 36

45 *1-bencil-4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-[1,4]diazepan*

De análoga manera, empleando el 1-bencil-hexahidro-1,4-diazepina. EM: $m/z = 413$ (M+H).

Ejemplo 37

50 *4-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina*

55 Se disolvieron 2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-carbaldehído (0,2 g, 1 mmol) y 2,6-dimetilpiperidina (0,23 ml, 2 mmoles), en ortotitanato de tetraisopropilo (0,5 ml) y se agitó a 20°C durante 1 h. La solución se diluyó con 2-propanol (5 ml) y se trató con solución de cianoborohidruro de sodio (105 mg, 2 mmoles) a 20°C durante 20 horas. Se añadió agua (1 ml), y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se evaporó. El producto se extrajo con AcOEt, solución saturada de NH_4Cl , se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía HPLC preparativa sobre una columna YMC combiprep ODS-AQ (75 x 20 mm de diam. int., S-5 μM , 12 nm) con un gradiente acetonitrilo-agua. Se obtuvieron 37 mg (36%) de un líquido incoloro. EM: $m/z = 336$ (M+H).

Ejemplo 38

65 *4-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina*

De análoga manera, empleando el *cis*-2,6-dimetilpiperidina. EM: $m/z = 336$ (M+H).

ES 2 290 885 T3

Ejemplo 39

4-(2-hexilsulfanil-6-trifluormetil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

- 5 Se disolvieron 2-hexilsulfanil-6-trifluormetil-pirimidin-4-carbaldehído (0,5 g, 1,7 mmoles) y morfolina (0,16 ml, 1,9 mmoles) en etanol (5 ml) y ácido acético (0,5 ml) y se trataron con complejo borano-piridina (0,19 ml, 1,9 mmoles) durante 4 horas a 20°C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Extracción: 2 x AcOEt, 1 x Na₂CO₃ acuoso al 10%. Se obtuvo una mezcla del producto esperado y el aldehído reducido que era más polar. Esta mezcla se separó mediante cromatografía sobre Si-amina a partir de Silicycle con un gradiente de heptano/acetato de etilo de 10:1 a 1:1.
10 Se obtuvieron 220 mg (35%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 364 (M+H).

Ejemplo 40

- 15 *4-(6-Ciclopropil-2-hexilsulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina*

De análoga manera, a partir del 6-ciclopropil-2-hexilsulfanil-pirimidina-4-carbaldehído. Se obtuvieron 342 mg (54%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 336 (M+H).

20

Ejemplo 41

4-(2-hexilsulfanil-6-etil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

- 25 De análoga manera, a partir del 6-etil-2-hexilsulfanil-pirimidina-4-carbaldehído. Se obtuvo un aceite incoloro. EM: m/z = 324 (M+H).

Ejemplo 42

30

4-(2-hexilsulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina

De análoga manera, a partir del 2-hexilsulfanil-pirimidin-4-carbaldehído. Se obtuvieron 62 mg (36%) de un aceite incoloro. EM: m/z = 296 (M+H).

35

Paso C1

5-hidroxi-hex-3-in-2-ona

40

Una solución de 3-hexin-2,5-diol (5 ml, 45 mmoles) en acetona (50 ml) se enfrió con hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió reactivo Jones (22 ml, 45 mmoles, CrO₃ 2M en H₂SO₄ 4M) lentamente a 5°C durante 2 horas. La solución verde resultante se decantó de las sales de cromo y se extrajo con AcOEt y solución saturada de NaCl. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel con un gradiente heptano/AcOEt. Se obtuvieron
45 2,2 g (45%) de un aceite incoloro.

Paso C2

- 50 *1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol*

5-hidroxi-hex-3-in-2-ona (2 g, 18 mmoles) e hidrobromuro de 2-hexil-isotiourea (5,2 g, 21 mmoles) se disolvieron en THF (10 ml). A continuación se añadió trietilamina (5,5 ml, 40 mmoles) y se continuó agitando durante 3 horas. La reacción fue ligeramente exotérmica. La mezcla se extrajo con AcOEt y solución saturada de NH₄Cl. El producto
55 crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílica gel con un gradiente heptano/AcOEt. Se obtuvieron 2,8 g (61%) de un aceite de color amarillo claro. EM: m/z = 254 (M).

Paso C3

60

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona

- Se disolvió 1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanol (2,2 g, 8,65 mmoles) en atmósfera de nitrógeno, en acetona (20 ml). A continuación se añadió gota a gota reactivo Jones 2M preparado a partir de 20 g de CrO₃ in 100
65 ml de H₂SO₄ 4M (6,5 ml, 13 mmoles). Después de agitar durante 2 horas a 20°C, la solución de color verde resultante se decantó de las sales de cromo y se extrajo con AcOEt y solución saturada de NaCl. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel con un gradiente heptano/AcOEt. Se obtuvieron 960 mg (44%) de cristales de color blanco. EM: m/z = 252 (M).

ES 2 290 885 T3

Paso C4

Ejemplo 43

5 *4-(1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etil)-morfolina*

1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etanona (200 mg, 0,79 mmoles) y morfolina (138 μ L, 1,58 mol) se disolvieron en ortotitanato de tetraisopropilo (0,5 ml) y se calentó a 80°C durante 16 horas. La solución de color pardo se diluyó con 2-propanol (5 ml) y se trató con cianoborohidruro de sodio (32 mg, 0,5 mmoles) a 20°C durante 6 horas.
10 Extracción: 2 x AcOEt, 2 x solución saturada de NH₄Cl. Cromatografía: Si-amina, heptano/acetato de etilo 85:15. Se obtuvieron 86 mg (34%) de un aceite de color amarillo. EM: m/z = 324 (M+H).

15

20

25

30

35

40

45

50

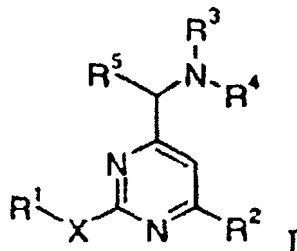
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



en donde

X es -S- ó -NH-;

R¹ es alquilo, alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo o aril-O-alquilo, en donde los grupos arilo están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes, seleccionados del grupo formado por alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, halógeno o halógeno-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o cicloalquilo;

R³/R⁴ pueden formar juntamente con el átomo N al cual están unidos un anillo no aromático, de 5, 6 ó 7 miembros, el cual puede contener además del átomo N, un heteroátomo adicional seleccionado del grupo formado por O, S, ó N, y en donde el anillo está opcionalmente substituido con hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 7 átomos de carbono, -NR₂, -CONR₂, -CO-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o bencilo; o pueden formar juntamente con el átomo N al cual están unidos, un sistema anular heterocíclico, que contiene por lo menos dos anillos y el cual puede contener uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo formado por N u O;

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

y a las sales de adición ácida farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -S-.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es alquilo y R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de cinco o seis miembros el cual puede contener un heteroátomo O- adicional, y el cual está sin substituir o substituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de morfolina.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, los cuales compuestos son:

4-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(6-metil-2-pentilsulfanil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(2-hexilsulfanil-6-trifluorometil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina,

4-(2-hexilsulfanil-6-etil-pirimidin-4-ilmetil)-morfolina y

4-[1-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-il)-etil]-morfolina.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de pirrolidina o piperidina, el cual está opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, los cuales compuestos son

2-hexilsulfanil-4-metil-6-pirrolidin-1-ilmetil-pirimidina,

2-hexilsulfanil-4-metil-6-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidina,

4-(2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina y

4-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidina.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es arilalquilo opcionalmente substituido con alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N un anillo de cinco o seis miembros el cual puede contener un heteroátomo adicional O-.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto es la

4-[2-(4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-6-metil-pirimidin-4-ilmetil]-morfolina.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R³ y R⁴ forman juntamente con el átomo de N, un sistema de anillos heterocíclicos, que contienen por lo menos dos anillos y los cuales pueden contener uno o dos heteroátomos, seleccionados del grupo formado por N u O.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es la

(1*S*,5*S*)-3-(2-hexilsulfanil-6-metil-pirimidin-4-ilmetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-1,5-metano-pirido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-ona.

12. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ es hidrógeno.

13. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁵ es metilo.

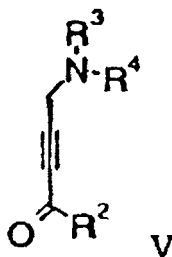
14. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es -NH-.

15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 ó una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un soporte inerte para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor GABA_B.

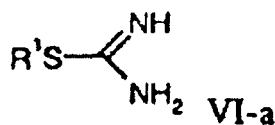
16. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, para el tratamiento de la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez del músculo esquelético, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y ansia asociados con la cocaína y nicotina, psicosis, trastornos de pánico, trastornos de estrés postraumático o trastornos gastrointestinales.

17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende

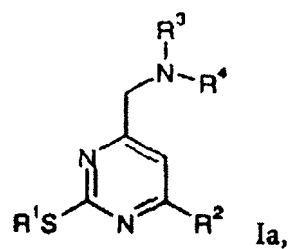
a) la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

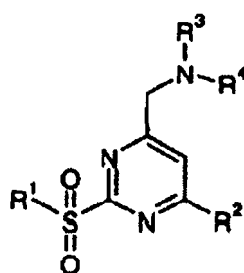


para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito en la reivindicación 1, ó

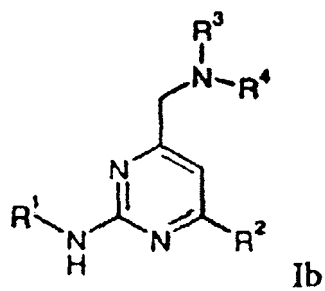
b) la reacción de un compuesto de fórmula



con una amina de fórmula

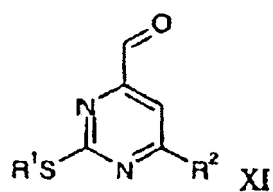


para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito en la reivindicación 1, ó

c) la reacción de un compuesto de fórmula

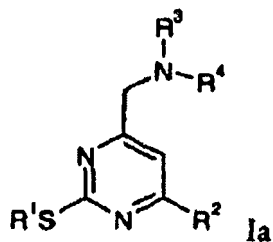


con una amina de fórmula



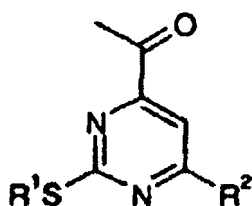
II

para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito en la reivindicación 1, ó

d) la reacción de un compuesto de fórmula

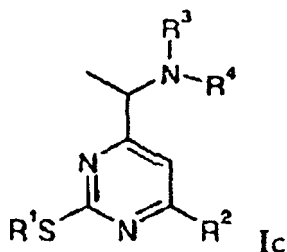


con una amina de fórmula



II

para dar un compuesto de fórmula



en donde R¹ a R⁴ son como se ha descrito en la reivindicación 1, y

si se desea, convirtiendo el compuesto de fórmula I obtenido, en una sal farmacéuticamente aceptable.

18. El empleo de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad, depresión, epilepsia, esquizofrenia, trastornos cognitivos, espasticidad y rigidez del músculo esquelético, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis cerebral, dolor neuropático y ansia asociados con la cocaína y nicotina, psicosis, trastornos de pánico, trastornos de estrés postraumático o trastornos gastrointestinales.