



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 323 576**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02772871 .6**

(96) Fecha de presentación : **20.09.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1427720**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

(54) Título: **Derivados de 4-pirimidona 3-sustituida.**

(30) Prioridad: **21.09.2001 JP 2001-331674**
21.09.2001 JP 2001-331675
21.09.2001 JP 2001-331677
21.09.2001 JP 2001-331678

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.07.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.07.2009

(73) Titular/es: **Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**
2-10, Dosho-machi 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP
Sanofi-Aventis

(72) Inventor/es: **Uehara, Fumiaki;**
Aritomo, Keiichi;
Shoda, Aya;
Hiki, Shinsuke;
Okuyama, Masahiro;
Usui, Yoshihiro;
Ooizumi, Mitsuru;
Watanabe, Kazutoshi y
Yamakoshi, Koichi

(74) Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

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-pirimidona 3-sustituida.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas principalmente por la actividad anómala de la proteína quinasa tau 1, tal como enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer).

10 **Técnica anterior**

La enfermedad de Alzheimer es una demencia senil progresiva en la que se observa atrofia cortical cerebral marcada debido a la degeneración de células nerviosas y a la disminución del número de células nerviosas. Patológicamente, se observan en el cerebro numerosas placas y enmarañados neurofibrilares seniles. El número de pacientes ha aumentado con el aumento de la población anciana y la enfermedad supone un problema social grande. Aunque se han propuesto diferentes teorías, todavía no se ha elucidado una causa de la enfermedad. Se desea una resolución temprana de la causa.

Se ha sabido que el grado de aparición de dos cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer se correlaciona bien con el grado de disfunción intelectual. Por lo tanto, se han llevado a cabo investigaciones desde principios de 1980 para poner de manifiesto la causa de la enfermedad a través de investigaciones a nivel molecular de los componentes de los dos cambios patológicos. Las placas seniles se acumulan extracelularmente, y se ha elucidado la proteína β -amiloide como su componente principal (abreviada como " $A\beta$ " en lo sucesivo en la memoria descriptiva: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120, 855 (1984); *EMBO J.*, 4, 2757 (1985); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4245 (1985)). En el otro cambio patológico, es decir, los enmarañados neurofibrilares, una sustancia filamentosa de doble hélice llamada filamento helicoidal apareado (abreviado " PHF " en lo sucesivo en la memoria descriptiva) que se acumula intracelularmente, y la proteína tau, que es un tipo de proteína asociada a microtúbulos específica para el cerebro, se han puesto de manifiesto como su componente principal (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 4506 (1988); *Neuron*, 1, 827 (1988)).

Además, basándose en investigaciones genéticas, se encontró que las presenilinas 1 y 2 eran genes causantes de la enfermedad de Alzheimer familiar (*Nature*, 375, 754 (1995); *Science*, 269, 973 (1995); *Nature*, 376, 775 (1995)), y se ha puesto de manifiesto que la presencia de mutantes de las presenilinas 1 y 2 promueve la secreción de $A\beta$ (*Neuron*, 17, 1005 (1996); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 2025 (1997)). A partir de estos resultados, se considera que en la enfermedad de Alzheimer, la $A\beta$ se acumula anormalmente y se aglomera debido a una determinada razón, lo cual enlaza con la formación de PHF para causar la muerte de células nerviosas. También se prevé que el flujo de salida de ácido glutámico y la activación del receptor de glutamato que responde al flujo de salida, pueden ser posiblemente factores importantes en un proceso temprano de la muerte de células nerviosas causada por accidentes cerebrovasculares isquémicos (Sai-shin Igaku [*Latest Medicine*], 49, 1506 (1994)).

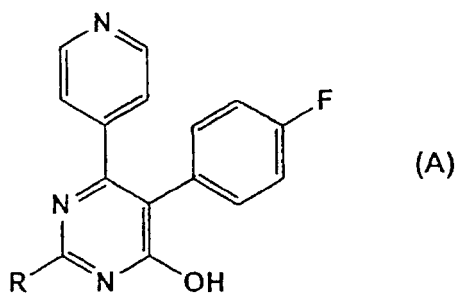
Se ha publicado que el tratamiento con ácido kaínico, que estimula el receptor de AMPA, uno de los receptores de glutamato, aumenta el ARNm de la proteína precursora de amiloide (abreviada " APP " en lo sucesivo en la memoria descriptiva) como un precursor del $A\beta$ (*Society for Neuroscience Abstracts*, 17, 1445 (1991)), y también promueve el metabolismo de la APP (*The Journal of Neuroscience*, 10, 2400 (1990)). Por lo tanto, se ha sugerido firmemente que la acumulación de $A\beta$ está implicada en la muerte celular debida a trastornos cerebrovasculares isquémicos. Otras enfermedades en las que se observan la acumulación y aglomeración anómalas de $A\beta$ incluyen, por ejemplo, síndrome de Down, derrame cerebral debido a angiopatía amiloide cerebral aislada, enfermedad por cuerpos de Lewy (Shin-kei Shinpo [*Nerve Advance*], 34, 343 (1990); Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [*Protein, Nucleic Acid, Enzyme*], 41, 1476 (1996)) y similares. Además, como enfermedades que presentan enmarañados neurofibrilares debido a la acumulación de PHF , los ejemplos incluyen parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad por cuerpos de Lewy y similares (Tanpakushitu Kakusan Koso [*Protein, Nucleic Acid, Enzyme*], 36, 2 (1991); Igaku no Ayumi [*Progress of Medicine*], 158, 511 (1991); Tanpakushitu Kakusan Koso [*Protein, Nucleic Acid, Enzyme*], 41, 1476 (1996)).

La proteína tau normalmente está compuesta de un grupo de proteínas relacionadas que forman varias bandas en los pesos moleculares de 48-65 kDa en la electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida, y promueve la formación de microtúbulos. Se ha verificado que la proteína tau incorporada en los PHF en el cerebro que padece enfermedad de Alzheimer es fosforilada de forma anómala comparado con la proteína tau habitual (*J. Biochem.*, 99, 1807 (1986); *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 4913 (1986)). Se ha aislado una enzima que cataliza la fosforilación anómala. La proteína se denominó proteína quinasa tau 1 (abreviado como " $TPK1$ " en lo sucesivo en esta memoria descriptiva), y se han elucidado sus propiedades fisicoquímicas (Seikagaku [*Biochemistry*], 64, 308 (1992); *J. Biol. Chem.*, 267, 10897 (1992)). Además, se ha clonado el ADNc de $TPK1$ de rata a partir de una genoteca de ADNc de corteza cerebral de rata, basándose en una secuencia parcial de aminoácidos de $TPK1$, y se determinó su secuencia de nucleótidos y se dedujo una secuencia de aminoácidos (publicación de patente japonesa no examinada [Kokai] N° 6-239893/1994). Como resultado, se ha puesto de manifiesto que la estructura primaria de la $TPK1$ de rata se corresponde con la de la enzima conocida como GSK-3 β de rata (glicógeno sintasa quinasa 3 β , *FEBS Lett.*, 325, 167 (1993)).

Se ha publicado que el A β , el componente principal de placas seniles, es neurotóxico (*Science*, 250, 279 (1990)). Sin embargo, se han propuesto varias teorías de la razón por la que el A β causa la muerte celular, y todavía no se ha establecido ninguna teoría auténtica. Takashima y col. observaron que se producía la muerte celular por el tratamiento con A β del sistema de cultivo primario de hipocampo de rata fetal, y después encontraron que la actividad de TPK1 aumentaba por el tratamiento con A β y la muerte celular por el A β era inhibida por el antisentido de TPK1 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 7789 (1993); Publicación de patente japonesa no examinada [Kokai] n° 6-329551/1994).

En vista de lo anterior, es posible que los compuestos que inhiben la actividad de TPK1 supriman la neurotoxicidad del A β y la formación de PHF e inhiban la muerte de células nerviosas en la enfermedad de Alzheimer, parando o aplazando así el avance de la enfermedad. Los compuestos también se pueden usar posiblemente como un medicamento para el tratamiento terapéutico del trastorno cerebrovascular isquémico, síndrome de Down, angiopatía amiloide cerebral, derrame cerebral debido a enfermedad por cuerpos de Lewy y similares, suprimiendo la citotoxicidad del A β . Además, los compuestos se pueden usar posiblemente como un medicamento para el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas tales como la parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, traumatismo cerebral y de la médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma, así como otras enfermedades tales como diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y diferentes tumores inducidos por virus.

Como compuestos estructuralmente similares a los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita a continuación, se conocen los compuestos representados por la siguiente fórmula (A):



en la que R representa el grupo 2,6-diclorobencilo, grupo 2-(2-clorofenil)etilamino, grupo 3-fenilpropilamino o grupo 1-metil-3-fenilpropilamino (documento WO98/24782). Los compuestos representados por la fórmula (A) se caracterizan por tener el grupo 4-fluorofenilo en la posición 5 del anillo de pirimidina y un grupo hidroxilo en la posición 4, y no entrar dentro del alcance de la presente invención. Además, la principal actividad farmacológica de los compuestos representados por la fórmula (A) es el efecto antiinflamatorio, mientras que los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) son útiles como un inhibidor de la TPK1 o un medicamento para el tratamiento terapéutico de enfermedades neurodegenerativas, y por lo tanto, sus actividades farmacológicas son totalmente diferentes unas de otras.

Objetivo que se va a alcanzar con la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. Más específicamente, el objetivo es proporcionar nuevos compuestos útiles como un principio activo de un medicamento que permitan la prevención y/o tratamiento radicales de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, por inhibición de la actividad de TPK1 para suprimir la neurotoxocidad del A β y la formación de los PHF, y por inhibición de la muerte de células nerviosas.

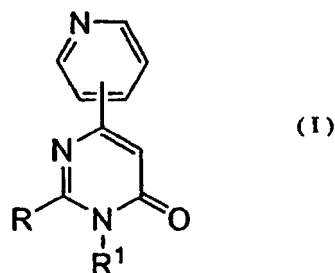
Medios para alcanzar el objetivo

El documento WO00/18758 A1 describe diferentes derivados de pirimidona que se usan para el tratamiento preventivo o terapéutico de la enfermedad de Alzheimer.

En Chemical abstracts Vol. 84 n° 7, 1976, abstract n° 44112b, se describen derivados de 4-hidroxi-piridil-pirimidina que se usan como agentes antiinflamatorios.

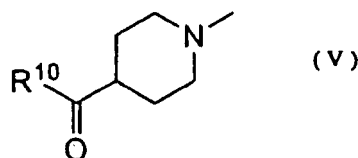
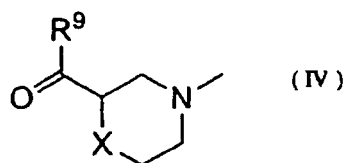
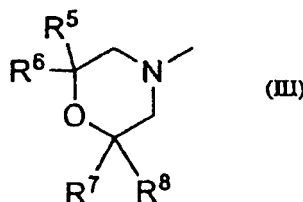
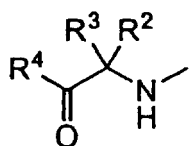
Con el fin de alcanzar el objetivo anterior, los autores de la presente invención llevaron a cabo la selección de diferentes compuestos que tenían actividad inhibidora contra la fosforilación de TPK1. Como resultado, encontraron que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tenían la actividad deseada y eran útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de las enfermedades mencionadas. La presente invención se logró basándose en estos descubrimientos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂;

R representa uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas (II) a (V):



en las que R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈;

R⁴ representa un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo de indano que puede estar sustituido, un anillo de tetrahidronaftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo de indano que puede estar sustituido, un anillo de tetrahidronaftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo;

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahidronaftaleno o el anillo heterocíclico, representados por R⁴ o R⁵ tienen uno o más sustituyentes, los anillos pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; anillo de benceno, anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, grupo fenoxi o grupo fenilamino; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁; grupo pirrolidinilmetilo; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahidronaftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquil(C₂-C₆)-carbonilo; grupo amino; un

grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁.

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido; y cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representados por R⁵ o el grupo alquilo C₁-C₈ representado por R⁶ tienen uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, grupo fenoxi o grupo fenilamino; grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₂-C₁₂, grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidinilo, grupo 1-morfolinilo, grupo 1-(tetrahidro-1,2,3,4-quinolinilo), o grupo 1-(tetrahidro-1,2,3,4-isoquinolinilo), y cuando el anillo de benceno representado por R⁶ tiene uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁.

o R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar junto con el carbono al que R⁵ y R⁶ están unidos un anillo espirocárbocíclico opcionalmente sustituido que tiene en total de 3 a 11 átomos que constituyen el anillo;

R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈, o R⁷ y R⁸ pueden combinarse entre sí para formar un grupo alquileo C₂-C₆;

R⁹ y R¹⁰ representan un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, y cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representados por R⁹ o R¹⁰ tienen uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R⁹ o R¹⁰ tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenilamino; un grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₁-C₅; un grupo dialquilaminometilo C₂-C₁₀; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo;

o R⁹ y R¹⁰ representan -N(R¹¹)(R¹²) en el que R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈; y R¹² representa un grupo alquilo C₁-C₈, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R¹² tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en átomos de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un alquilo halogenado C₁-C₅; y un anillo de benceno, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁;

y X representa CH₂, O o NR¹³ en el que R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈.

De acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención, se proporcionan:

el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R¹ es un grupo metilo;

ES 2 323 576 T3

el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R es el grupo representado por la fórmula (II);

5 el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que cada uno de R^2 y R^3 es un átomo de hidrógeno;

el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R es el grupo representado por la fórmula (III);

10 el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R^6 es un átomo de hidrógeno;

el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que cada uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno;

15 el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que cada uno de R^7 y R^8 es un grupo metilo;

20 el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R es el grupo representado por la fórmula (IV);

el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R^9 es un anillo de benceno;

25 el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que X es CH_2 ;

el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que X es O;

30 el derivado de pirimidona mencionado o la sal del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R es el grupo representado por la fórmula (V);

35 el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R^{10} es un anillo de benceno; y

el derivado de pirimidona mencionado o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo, en el que R^{10} es un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un medicamento que comprende como principio activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en el derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) mencionada y la sal del mismo y un solvato del mismo y un hidrato del mismo, y un inhibidor de la proteína quinasa tau 1 seleccionado del grupo que consiste en el derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) mencionada y una sal del mismo, y un solvato del mismo y un hidrato del mismo.

De acuerdo con realizaciones preferidas del medicamento mencionado, se proporcionan el medicamento mencionado que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la hiperactividad de la proteína quinasa tau 1;

el medicamento mencionado que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa;

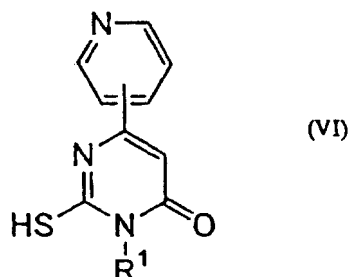
55 el medicamento mencionado, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, accidentes cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, derrame cerebral debido a angiopatía amiloide cerebral, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, traumatismo cerebral y de la médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma; y

60 el medicamento mencionado, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, y tumor inducido por virus.

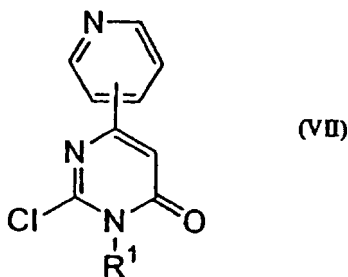
65 De acuerdo con aspectos adicionales de la presente invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la hiperactividad de la proteína quinasa tau 1, que comprende la etapa de administrar a un paciente una cantidad preventiva y/o terapéuticamente eficaz de una sustancia

seleccionada del grupo que consiste en el derivado de 4-pirimidona 3 sustituida de fórmula (I) y las sales del mismo fisiológicamente aceptables, y el solvato del mismo y el hidrato del mismo; y un uso de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en el derivado de 4-pirimidona 3-sustituida de fórmula (I) y la sal del mismo fisiológicamente aceptable, y el solvato del mismo y el hidrato del mismo, para la fabricación del medicamento mencionado.

De un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan un derivado de pirimidona representado por la fórmula (VI) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂ y un derivado de pirimidona representado por la fórmula (VII) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El grupo alquilo usado en el presente documento puede ser lineal o ramificado. El grupo alquilo C₁-C₁₂ representado por R¹ puede ser, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo n-hexilo, grupo isohexilo, o un grupo heptilo, grupo octilo, grupo nonilo, grupo decilo, grupo undecilo o grupo dodecilo lineales o ramificados.

Cuando el grupo alquilo C₁-C₁₂ representado por R¹ tiene uno o más sustituyentes, el grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alcoxi C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi; grupo amino, grupo alquilamino C₁-C₃ o grupo dialquilamino C₂-C₆; un grupo arilo C₆-C₁₀ tal como grupo fenilo, grupo 1-naftilo, y grupo 2-naftilo;

El grupo alquilo C₁-C₈ representado por R² o R³ puede ser, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo n-hexilo, grupo isohexilo, o un grupo heptilo o grupo octilo lineales o ramificados.

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahidronaftaleno, o el anillo heterocíclico representados por R⁴ o R⁵ tienen uno o más sustituyentes, los anillos pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo; grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxi C₁-C₅ tal como un grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo

y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como un grupo trifluorometilo; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alcocarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; anillo de benceno que puede estar sustituido, anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, grupo fenoxi que puede estar sustituido o grupo fenilamino que puede estar sustituido; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino, y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino, y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo; grupo pirrolidinilmetilo; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo.

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahidronaftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo; grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxi grupo C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi, y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilcoxil C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo, y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometilo; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo y similares.

El anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, representado por R⁴ o R⁵ puede ser, por ejemplo, anillo de furano, anillo de dihidrofurano, anillo de tetrahidrofurano, anillo de pirano, anillo de dihidropirano, anillo de tetrahidropirano, anillo de benzofurano, anillo de dihidrobenzofurano, anillo de isobenzofurano, anillo de benzodioxol, anillo de cromeno, anillo de cromano, anillo de isocromano, anillo de tiofeno, anillo de benzotiofeno, anillo de pirrol, anillo de pirrolina, anillo de pirrolidina, anillo de imidazol, anillo de imidazolina, anillo de imidazolidina, anillo de pirazol, anillo de pirazolina, anillo de pirazolidina, anillo de triazol, anillo de tetrazol, anillo de piridina, anillo de óxido de piridina, anillo de piperidina, anillo de pirazina, anillo de piperazina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de indol, anillo de indolina, anillo de isoindol, anillo de isoindolina, anillo de indazol, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de tetrahidroisoquinolina, anillo de benzotiazolinona, anillo de benzoxazolinona, anillo de purina, anillo de quinolizina, anillo de quinolina, anillo de ftalazina, anillo de naftiridina, anillo de quinoxalina, anillo de quinazolina, anillo de cinolina, anillo de pteridina, anillo de oxazol, anillo de oxazolidina, anillo de isoxazol, anillo de isoxazolidina, anillo de oxadiazol, anillo de tiazol, anillo de benzotiazol, anillo de tiazilidina, anillo de isotiazol, anillo de isotiazolidina, anillo de benzodioxol, anillo de dioxano, anillo de benzodioxano, anillo de ditiano, anillo de morfolina, anillo de tiomorfolina y anillo de ftalimida.

El grupo alquilo C₁-C₈ representado por R⁵, R⁶, R⁷ o R⁸ puede ser, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, sec-butilo grupo grupo, terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo n-hexilo grupo, isohexilo, o grupo heptilo o grupo octilo lineal o ramificado.

El grupo cicloalquilo C₃-C₈ representado por R⁵ puede ser, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo o grupo ciclooctilo.

Cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representados por R⁵ o el grupo alquilo C₁-C₈ representado por R⁶ tienen uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, un grupo alcóxido C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un ani-

llo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, grupo fenoxi que puede estar sustituido o grupo fenilamino que puede estar sustituido; grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₂-C₁₂, grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidinilo, grupo 1-morfolinilo, grupo 1-(tetrahidro-1,2,3,4-quinolinilo) o grupo 1-(tetrahidro-1,2,3,4-isoquinolinilo).

5 Cuando el anillo de benceno representado por R⁶ tiene uno o más sustituyentes, el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, 1,1-grupo dimetilpropilo; un grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxilo C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilalcoxilo C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometilo; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, grupo fenoxi que puede estar sustituido o grupo fenilamino que puede estar sustituido; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino, y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino, y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo; grupo pirrolidinilmetilo; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinilmetilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; grupo triazolilmetilo.

35 Cuando el anillo de benceno representado por R⁶ tiene uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo; grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxi C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi, y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilalcoxilo C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometilo; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo.

60 Cuando R⁵ y R⁶ se combinan entre sí para formar un anillo espirocarbocíclico junto con el átomo de carbono al que están unidos R⁵ y R⁶, el anillo carbocíclico puede ser, por ejemplo, anillo de ciclopropilo, anillo de ciclobutilo, anillo de ciclopentilo, anillo de ciclohexilo, anillo de cicloheptilo, anillo de tetrahidrobenzociclohepteno, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de indano, anillo de biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno.

65 El grupo alquilo C₁-C₈ representado por R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² o R¹³ puede ser, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo grupo, n-hexilo, grupo isohexilo, o un grupo heptilo o grupo octilo lineal o ramificado.

El grupo cicloalquilo C₃-C₈ representado por R⁹ o R¹⁰ puede ser, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo o grupo ciclooctilo.

Cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representado por R⁹ o R¹⁰ tiene uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo.

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R⁹ o R¹⁰ tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo; grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxi C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometilo; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; un grupo fenoxi que puede estar sustituido; un grupo fenilamino que puede estar sustituido; un grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₁-C₅ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo; grupo pirrolidinilmetilo; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo.

El anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, representado por R⁹ o R¹⁰ puede ser, por ejemplo, anillo de furano, anillo de dihidrofurano, anillo de tetrahidrofurano, anillo de pirano, anillo de dihidropirano, anillo de tetrahidropirano, anillo de benzofurano, dihidrobenzofurano, anillo de isobenzofurano, anillo de benzodioxol, anillo de cromeno, anillo de cromano, anillo de isocromano, anillo de tiofeno, anillo de benzotiofeno, anillo de pirrol, anillo de pirrolina, anillo de pirrolidina, anillo de imidazol, anillo de imidazolina, anillo de imidazolidina, anillo de pirazol, anillo de pirazolina, anillo de pirazolidina, anillo de triazol, anillo de tetrazol, anillo de piridina, anillo de óxido de piridina, anillo de piperidina, anillo de pirazina, anillo de piperazina, anillo de pirimidina, anillo de piridazina, anillo de indol, anillo de indolina, anillo de isoindol, anillo de isoindolina, anillo de indazol, anillo de bencimidazol, anillo de benzotriazol, anillo de tetrahidroisoquinolina, anillo de benzotiazolinona, anillo de benzoxazolinona, anillo de purina, anillo de quinolizina, anillo de quinolina, anillo de ftalazina, anillo de naftiridina, anillo de quinoxalina, anillo de quinazolina, anillo de cinolina, anillo de pteridina, anillo de oxazol, anillo de oxazolidina, anillo de isoxazol, anillo de isoxazolidina, anillo de oxadiazol, anillo de tiazol, anillo de benzotiazol, anillo de tiazolidina, anillo de isotiazol, anillo de isotiazolidina, anillo de benzodioxol, anillo de dioxano, anillo de benzodioxano, anillo de ditiano, anillo de morfolina, anillo de tiomorfolina o anillo de ftalimida.

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R¹² tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en átomos de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅; un alquilo halogenado C₁-C₅; y un anillo de benceno.

Cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅ tal como grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo neopentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo; grupo cicloalquilo C₃-C₆ tal como grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆ tal como grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi; un grupo alcoxi C₁-C₅ tal como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo terc-butoxi, grupo pentiloxi y grupo isopentiloxi; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇ tal como grupo ciclopropilmetoxi, grupo ciclopentilmetoxi; un grupo alquiltio C₁-C₅ tal como grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo butiltio y grupo pentiltio; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₅ tal como grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, grupo

propanosulfonilo, grupo butanosulfonilo y grupo pentanosulfonilo; un átomo de halógeno tal como átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometilo; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅ tal como grupo trifluorometoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆ tal como grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y grupo valerilo; un grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅ tal como grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo terc-butilamino, grupo pentilamino y grupo isopentilamino; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀ tal como grupo dimetilamino, grupo etilmetilamino, grupo dietilamino, grupo metilpropilamino y grupo diisopropilamino; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀ tal como grupo metilaminometilo, grupo etilaminometilo, grupo propilaminometilo, grupo isopropilaminometilo, grupo butilaminometilo, grupo isobutilaminometilo, grupo terc-butilaminometilo, grupo pentilaminometilo, grupo isopentilaminometilo; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁ tal como grupo dimetilaminometilo, grupo dietilaminometilo, grupo etilmetilaminometilo, grupo metilpropilaminometilo y similares.

R¹ puede ser preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₃, más preferiblemente un grupo metilo.

R² puede ser preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R³ puede ser preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R⁴ puede ser preferiblemente un anillo de benceno que puede estar sustituido.

R⁵ puede ser preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de naftaleno que puede estar sustituido.

R⁶ puede ser preferiblemente un átomo de halógeno.

R⁷ y R⁸ pueden ser preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃.

R⁹ o R¹⁰ pueden ser preferiblemente un anillo de benceno que puede estar sustituido.

R¹⁰ puede ser preferiblemente un anillo heterocíclico que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total 5-10 átomos que constituyen el anillo que puede estar sustituido. Particularmente preferido R¹⁰ es un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de 2,3-dihidroindol que puede estar sustituido o anillo de 3,4-dihidro-2H-quinolina que pueden estar sustituidos.

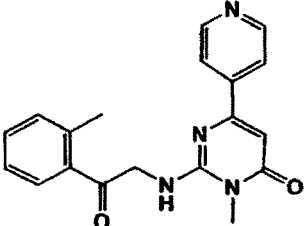
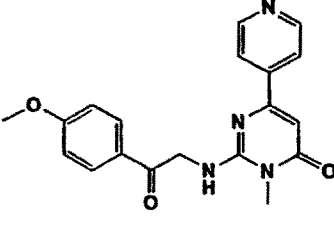
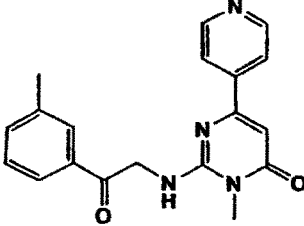
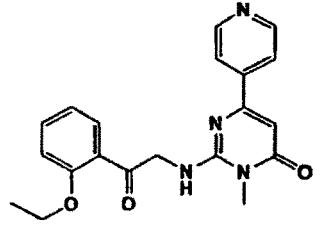
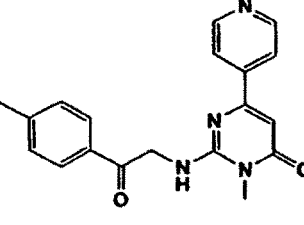
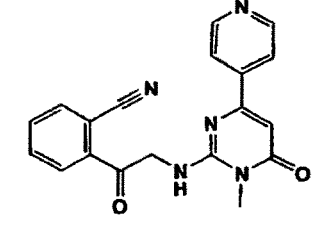
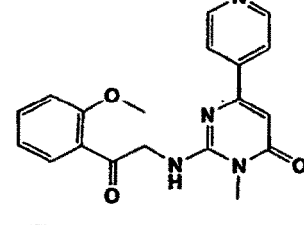
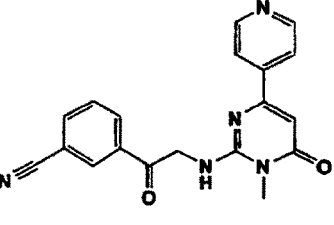
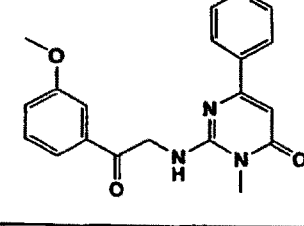
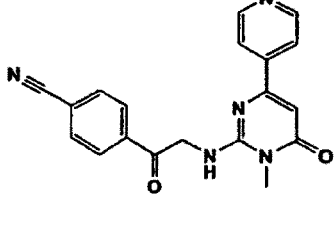
Particularmente preferido X es CH₂ o O.

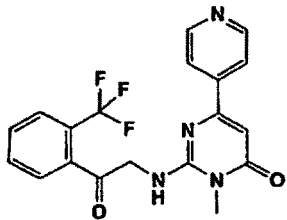
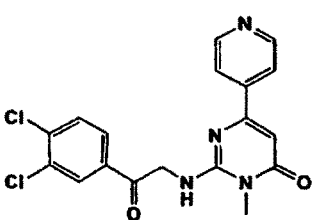
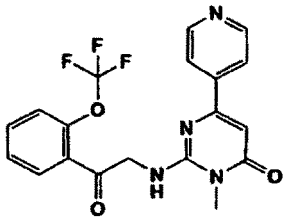
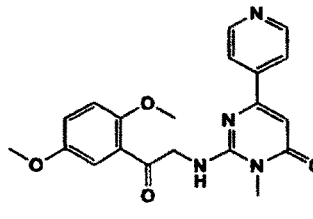
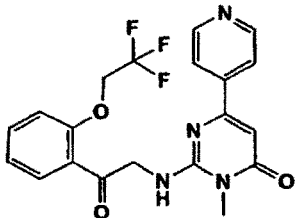
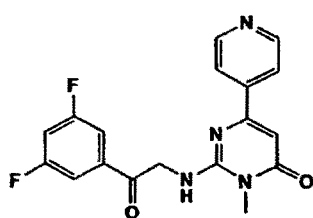
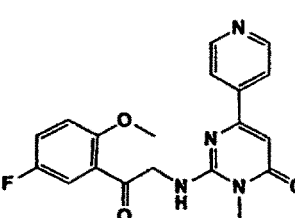
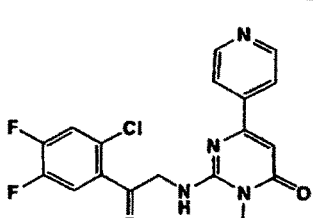
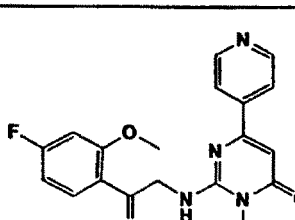
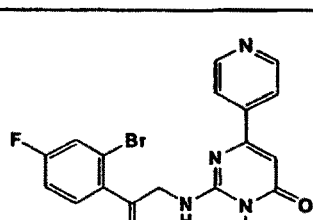
Los compuestos representados por la fórmula (I) mencionada antes pueden formar una sal. Los ejemplos de la sal incluyen, cuando existe un grupo ácido, sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, magnesio y calcio; sales de amonio y amina tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N,N-bis(hidroxietil)piperazina, 2-amino-2-metil-1-propanol, etanolamina, N-metilglucamina, y L-glucamina; o sales con aminoácidos básicos tales como lisina, δ -hidroxilisina y arginina. Cuando existe un grupo básico, los ejemplos incluyen sales con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucurónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico y ácido salicílico; o sales con aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

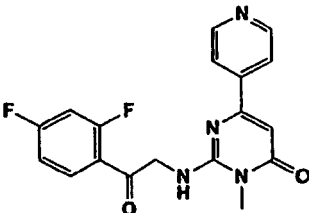
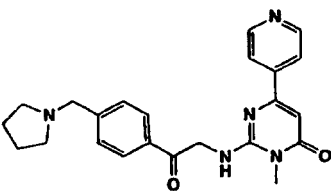
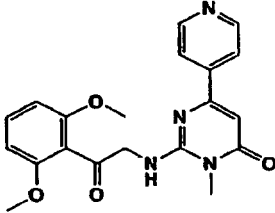
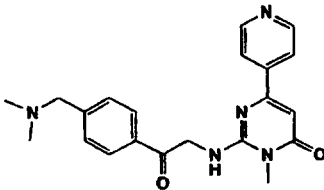
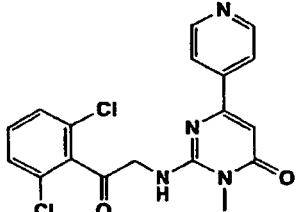
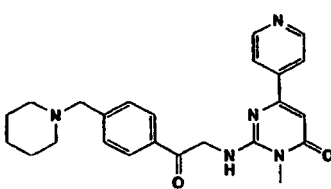
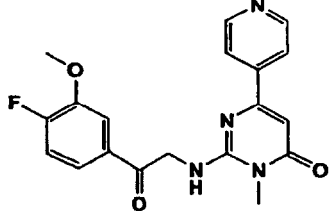
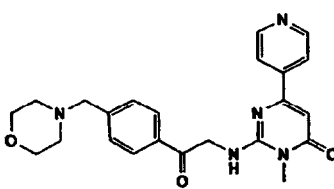
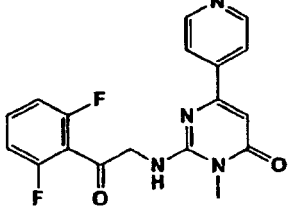
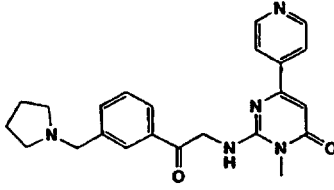
Además de los derivados de 4-pirimidona 3-sustituída representados por la fórmula (I) mencionada antes y sales de los mismos, sus solvatos e hidratos también entran dentro del alcance de la presente invención. Los derivados de 4-pirimidona 3-sustituída representados por la fórmula (I) mencionada pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos. Para la estereoquímica de dichos átomos de carbono asimétricos, puede estar independientemente en la configuración (R) o (S), y el derivado de pirimidona puede existir como estereoisómeros tales como isómeros ópticos o diastereoisómeros. Todos los estereoisómeros en forma pura cualquier mezcla de estereoisómeros, todas las mezclas de estereoisómeros, racematos y similares entran dentro del alcance de la presente invención.

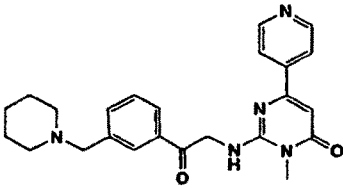
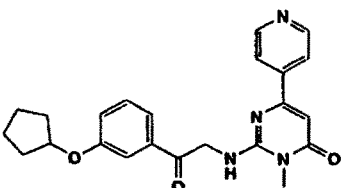
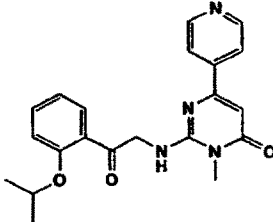
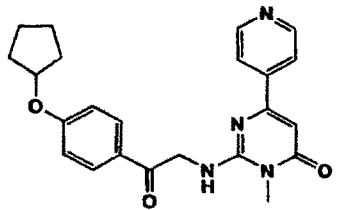
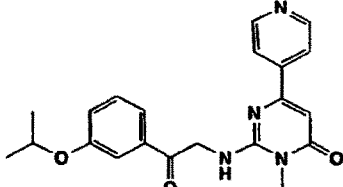
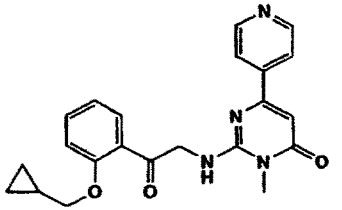
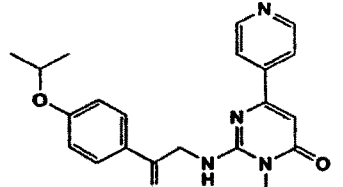
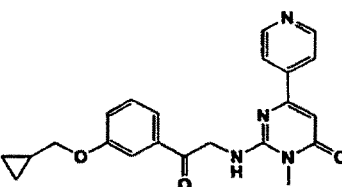
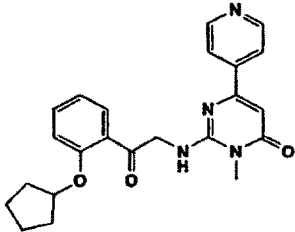
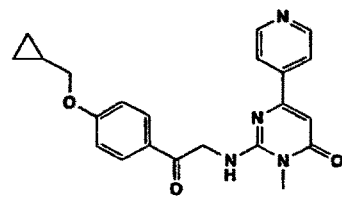
Los ejemplos de compuestos preferidos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes compuestos.

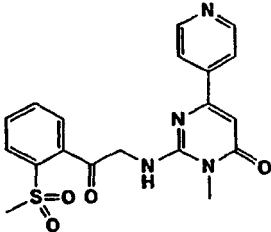
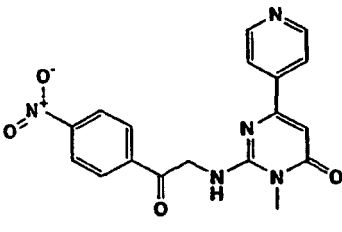
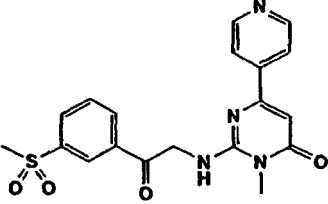
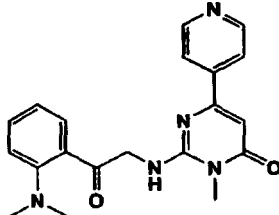
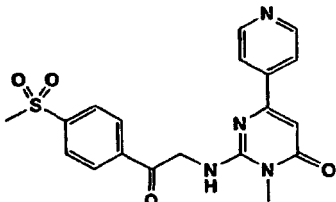
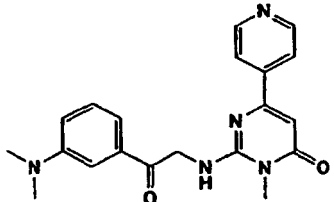
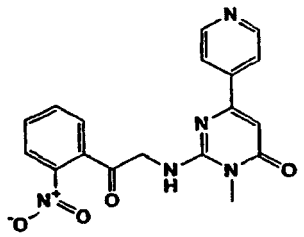
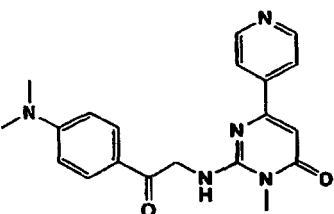
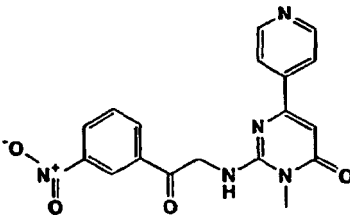
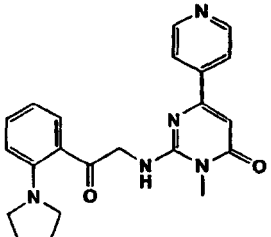
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
A001		A006	
A002		A007	
A003		A008	
A004		A009	
A005		A010	

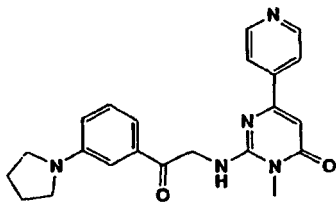
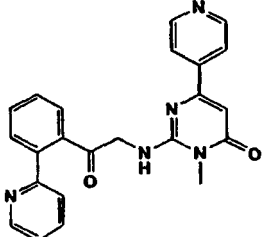
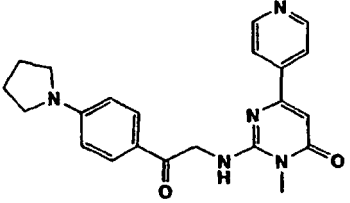
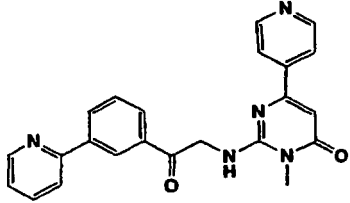
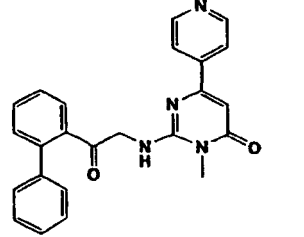
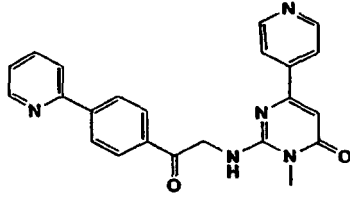
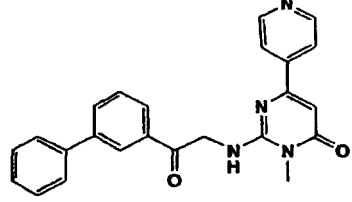
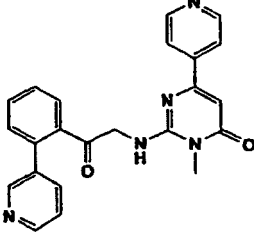
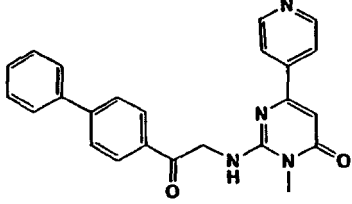
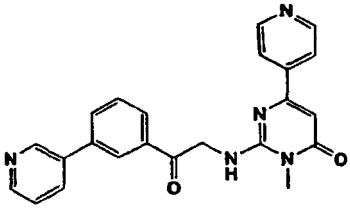
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A011		A016	
A012		A017	
A013		A018	
A014		A019	
A015		A020	

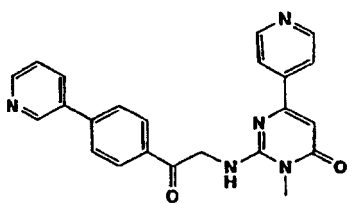
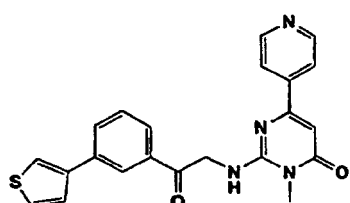
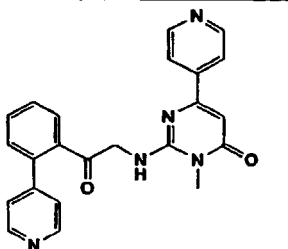
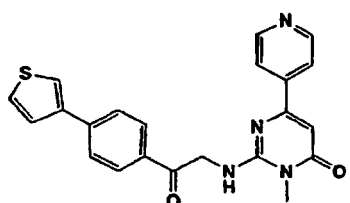
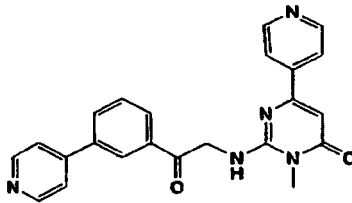
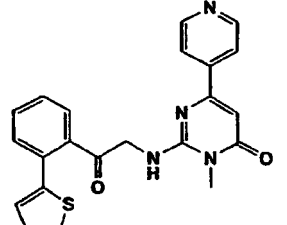
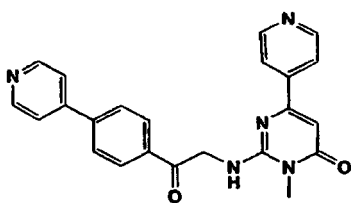
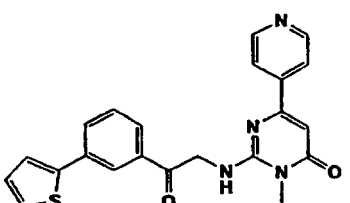
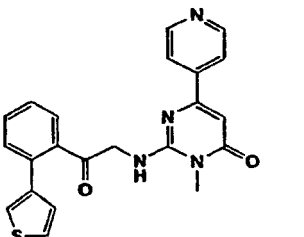
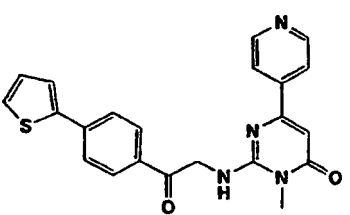
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A021		A026	
A022		A027	
A023		A028	
A024		A029	
A025		A030	

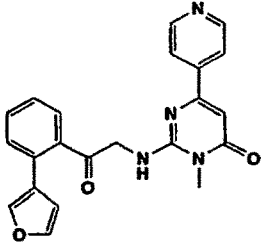
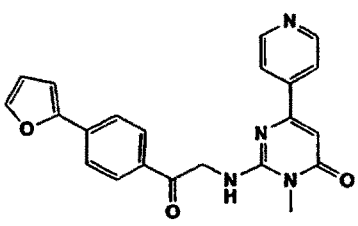
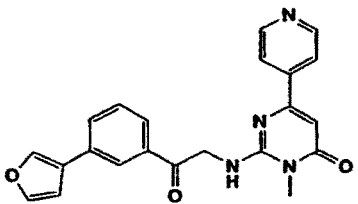
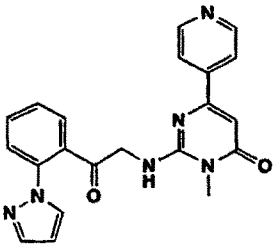
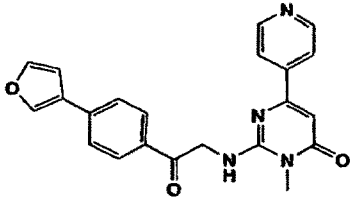
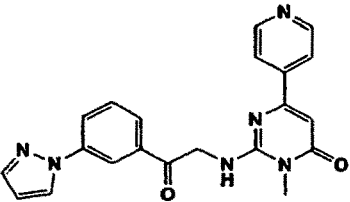
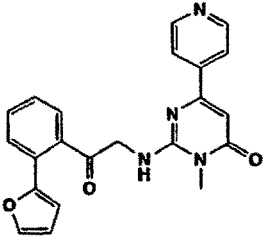
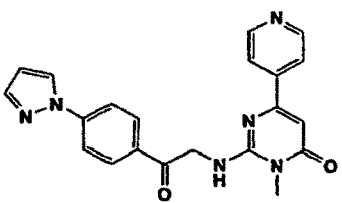
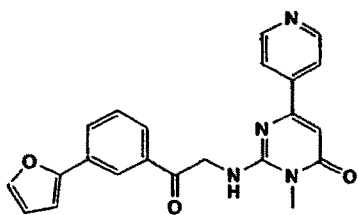
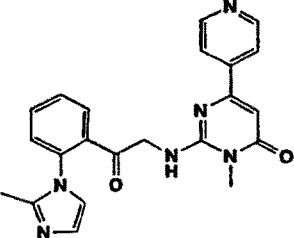
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
A031		A036	
A032		A037	
A033		A038	
A034		A039	
A035		A040	

Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
A041		A046	
A042		A047	
A043		A048	
A044		A049	
A045		A050	

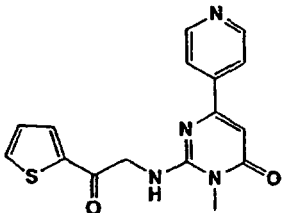
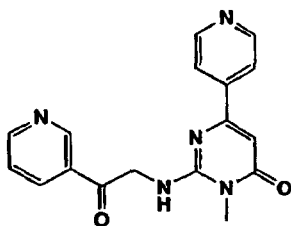
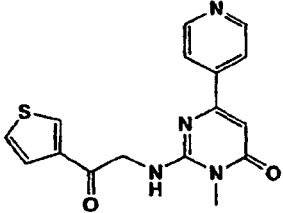
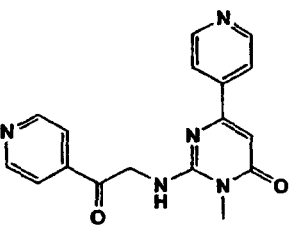
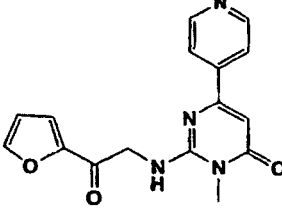
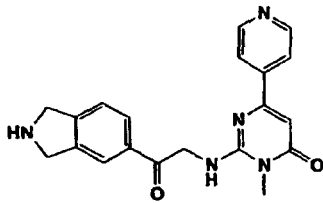
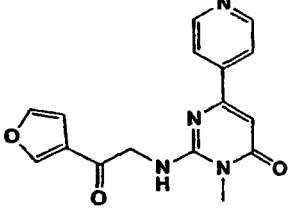
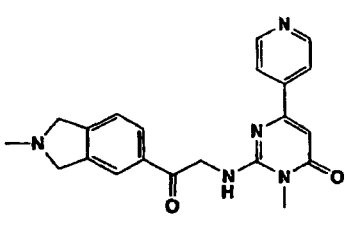
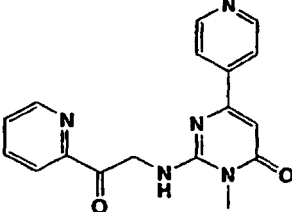
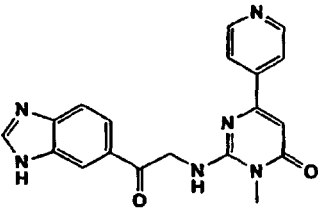
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A051		A056	
A052		A057	
A053		A058	
A054		A059	
A055		A060	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A061		A066	
A062		A067	
A063		A068	
A064		A069	
A065		A070	

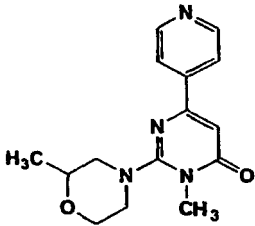
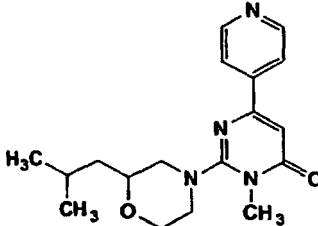
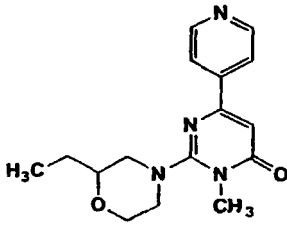
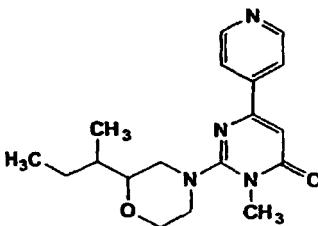
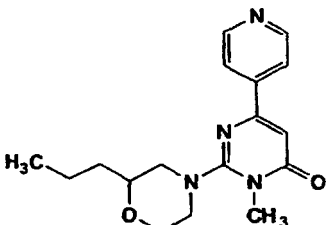
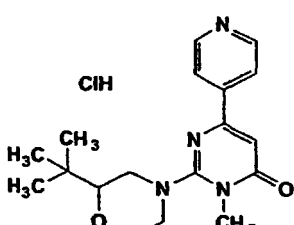
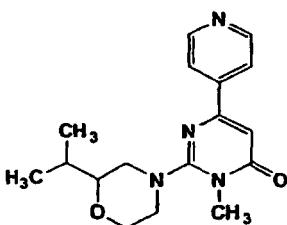
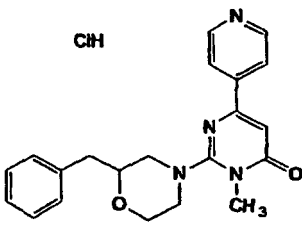
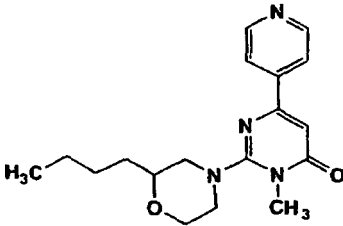
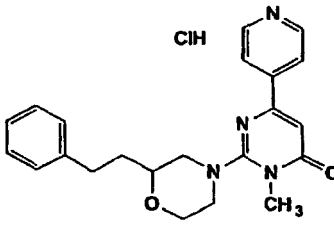
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A071		A076	
A072		A077	
A073		A078	
A074		A079	
A075		A080	

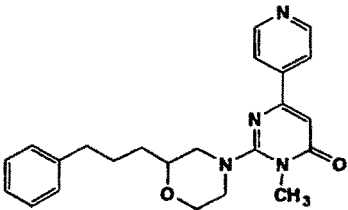
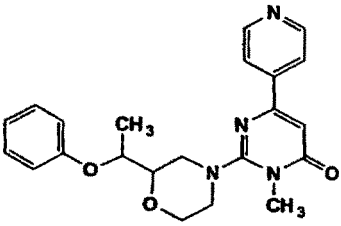
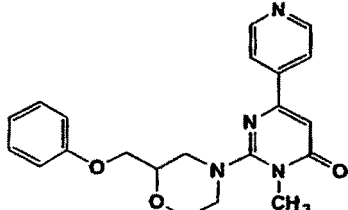
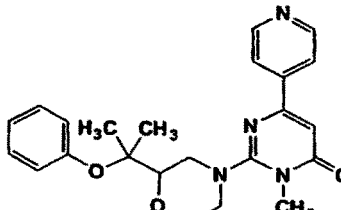
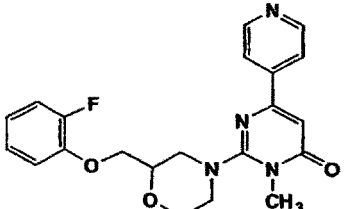
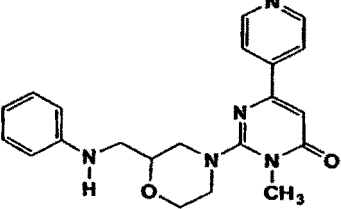
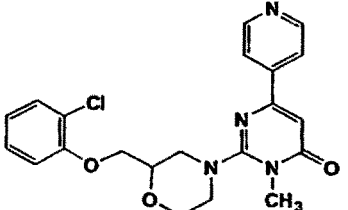
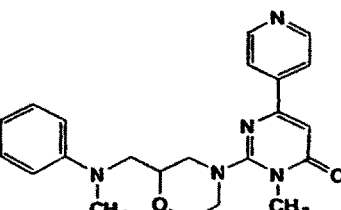
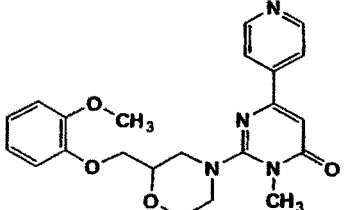
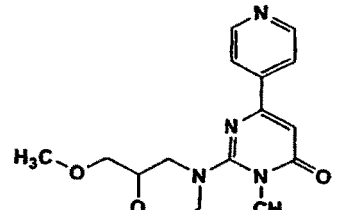
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A081		A086	
A082		A087	
A083		A088	
A084		A089	
A085		A090	

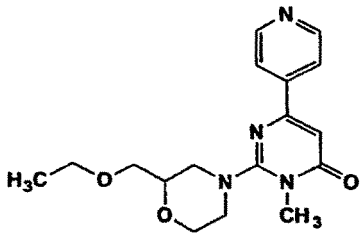
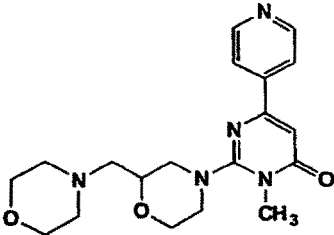
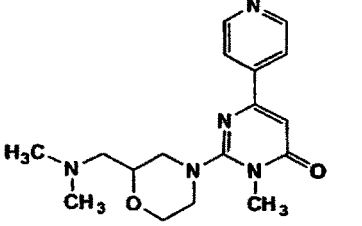
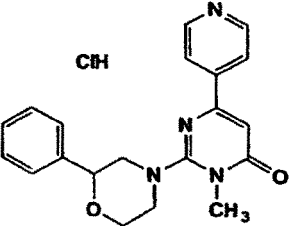
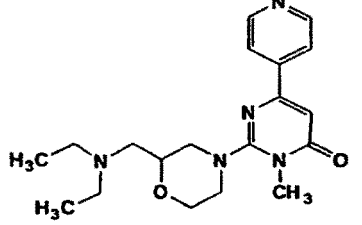
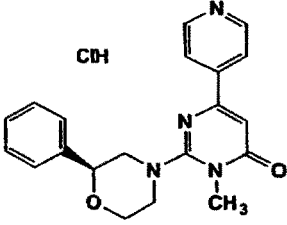
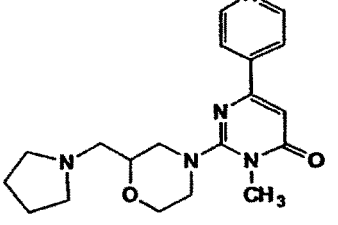
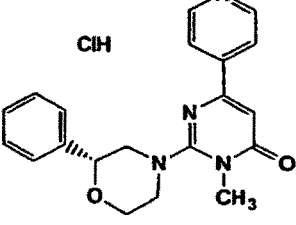
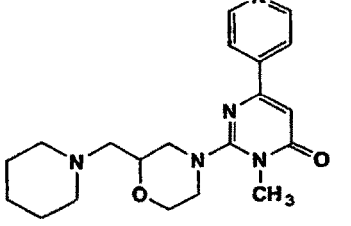
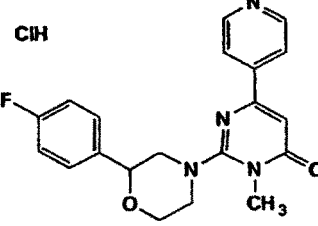
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A091		A096	
A092		A097	
A093		A098	
A094		A099	
A095		A100	

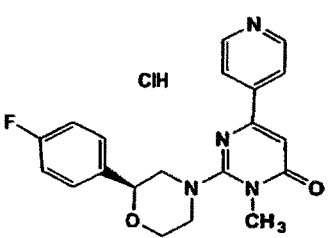
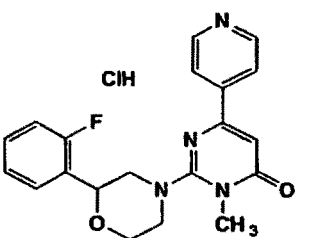
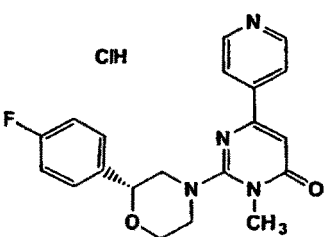
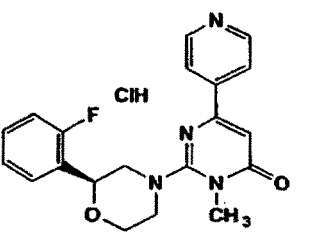
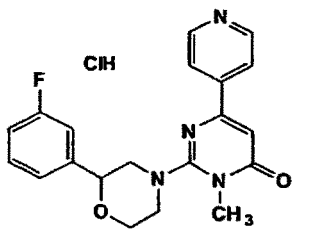
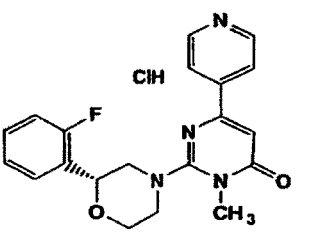
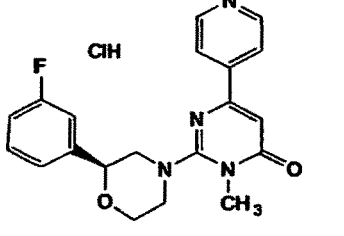
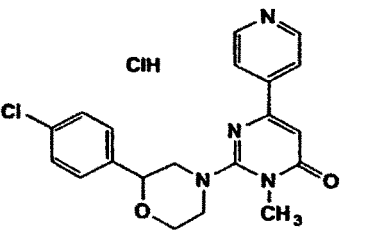
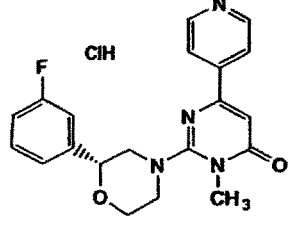
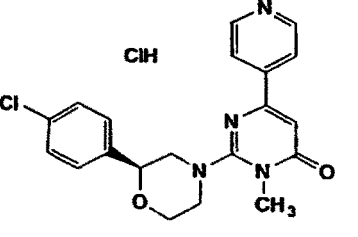
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A101		A106	
A102		A107	
A103		A108	
A104		A109	
A105		A110	

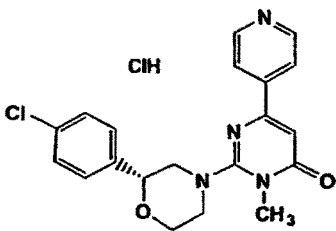
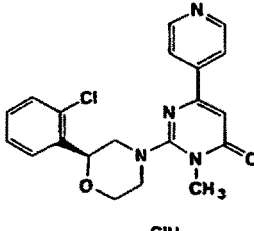
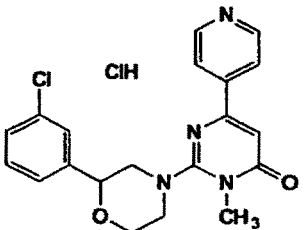
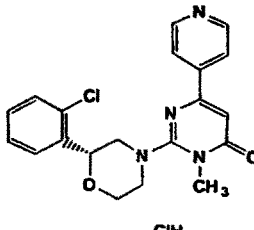
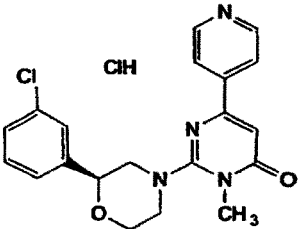
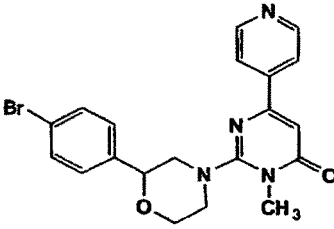
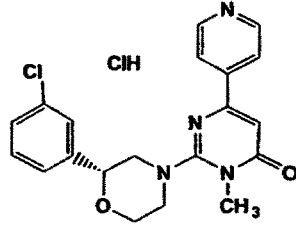
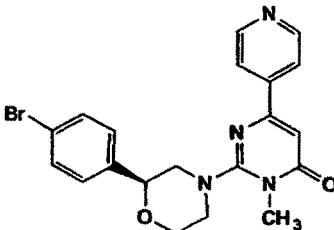
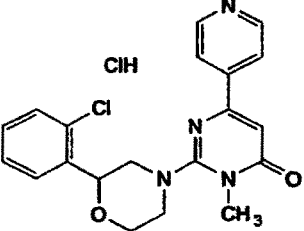
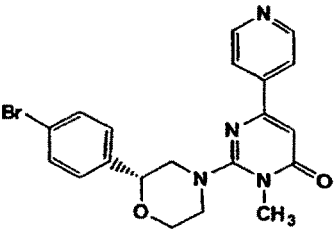
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
A111		A116	
A112		A117	
A113		A118	
A114			
A115			

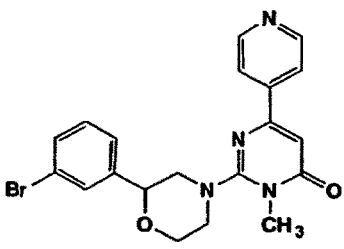
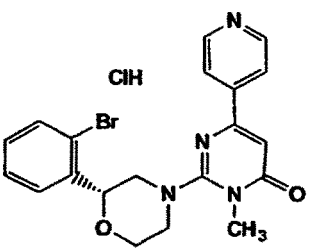
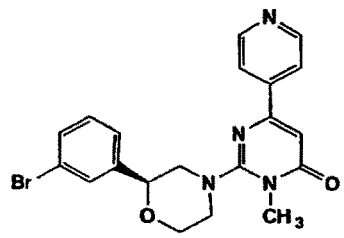
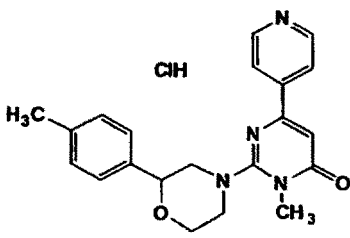
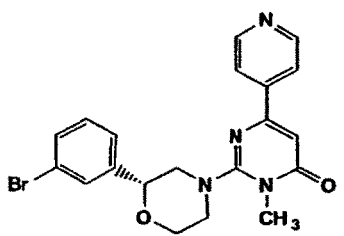
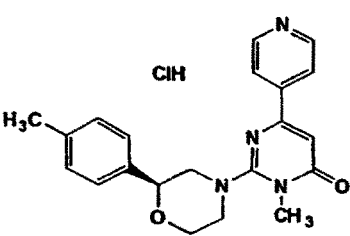
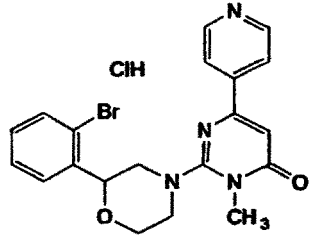
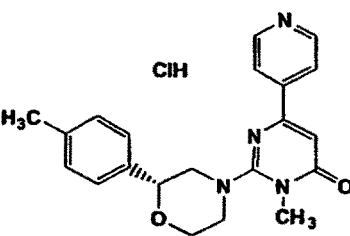
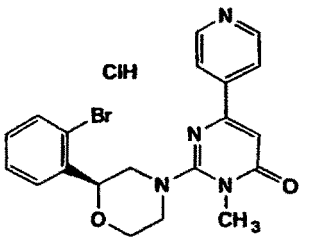
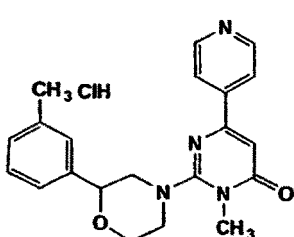
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B001		B006	
B002		B007	
B003		B008	
B004		B009	
B005		B010	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B011		B016	
B012		B017	
B013		B018	
B014		B019	
B015		B020	

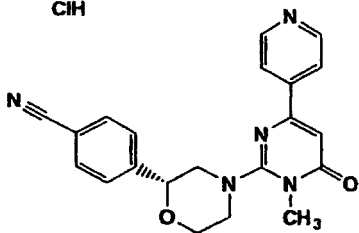
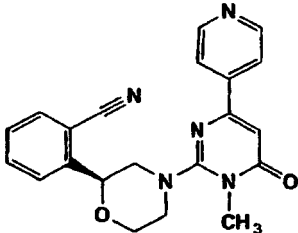
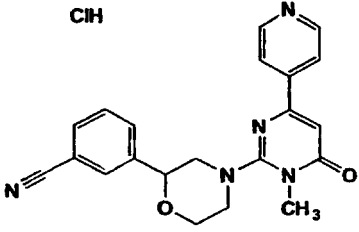
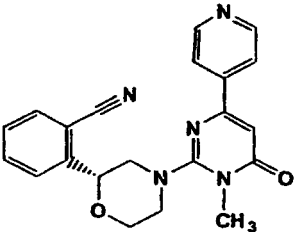
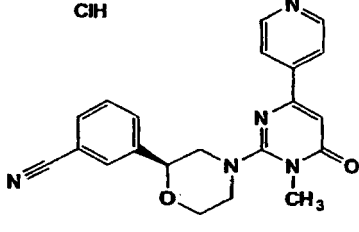
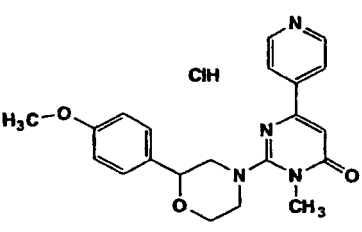
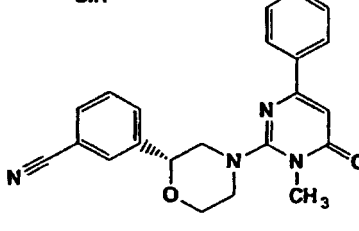
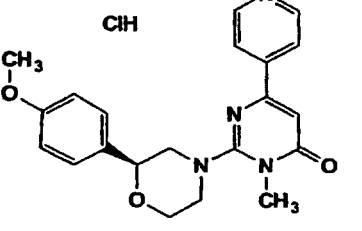
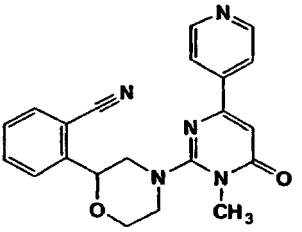
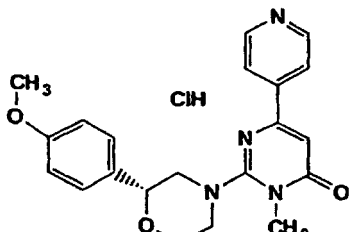
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
B021		B026	
B022		B027	
B023		B028	
B024		B029	
B025		B030	

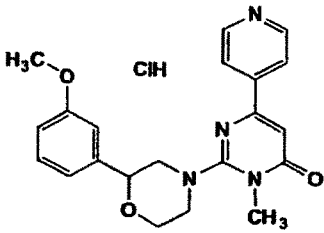
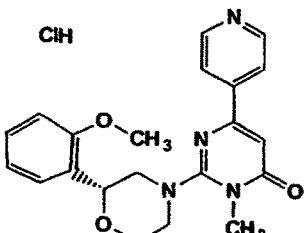
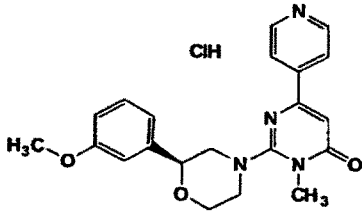
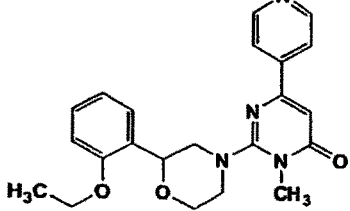
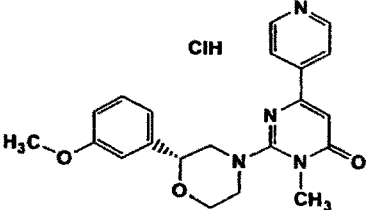
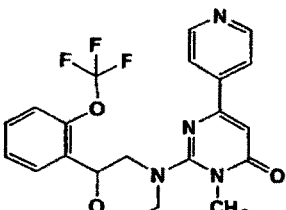
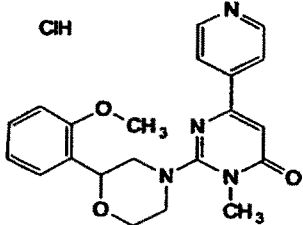
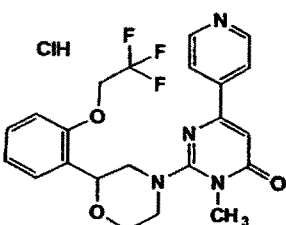
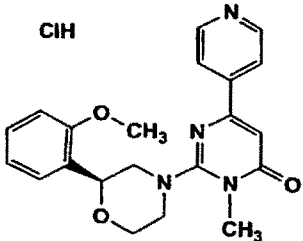
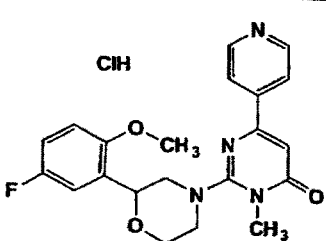
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B031		B036	
B032		B037	
B033		B038	
B034		B039	
B035		B040	

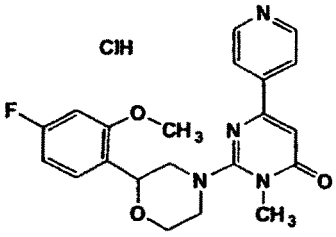
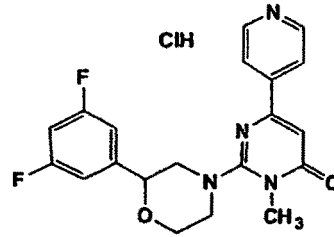
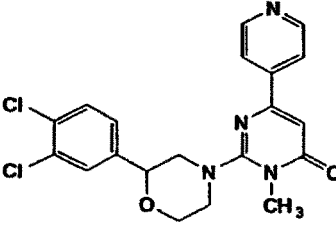
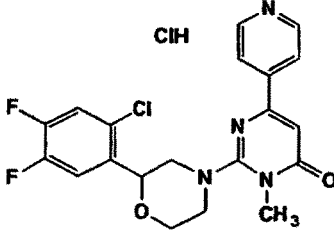
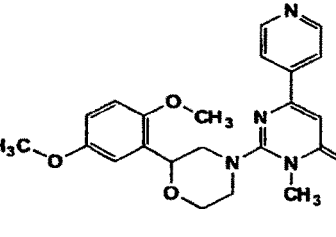
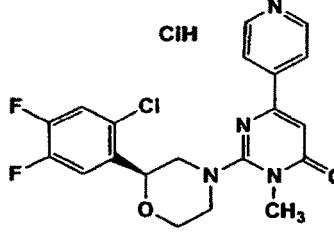
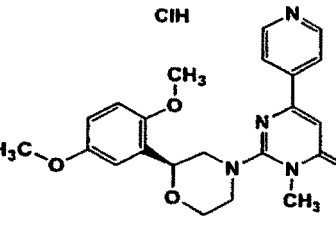
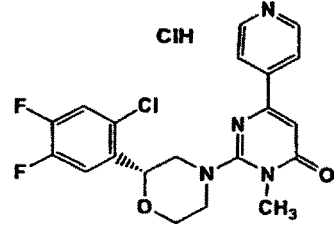
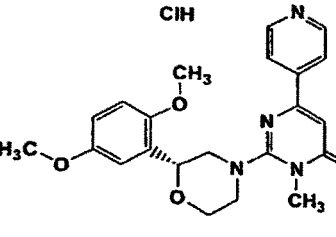
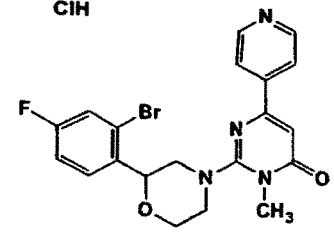
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B041		B046	
B042		B047	
B043		B048	
B044		B049	
B045		B050	

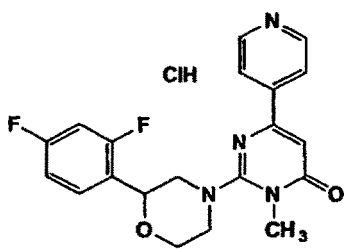
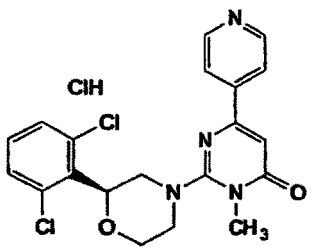
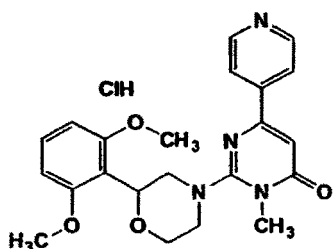
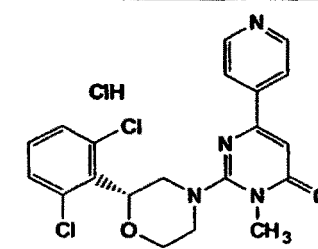
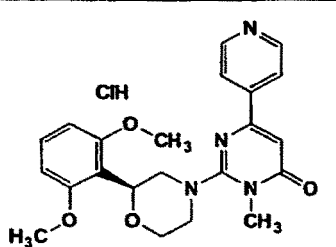
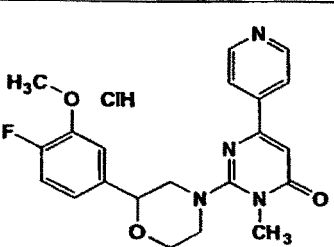
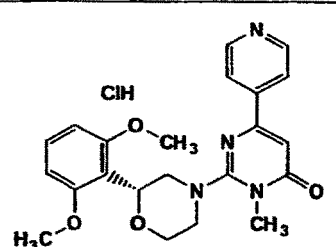
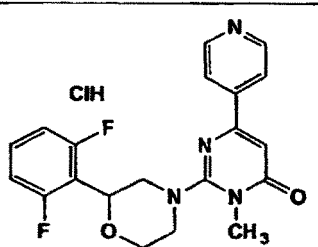
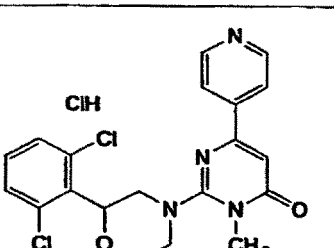
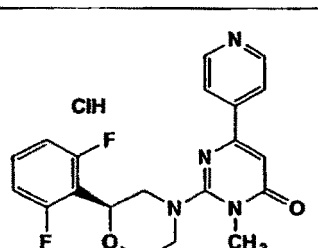
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B051		B056	
B052		B057	
B053		B058	
B054		B059	
B055		B060	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B061		B066	
B062		B067	
B063		B068	
B064		B069	
B065		B070	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B071	ClH 	B076	
B072	ClH 	B077	
B073	ClH 	B078	ClH 
B074	ClH 	B079	ClH 
B075		B080	ClH 

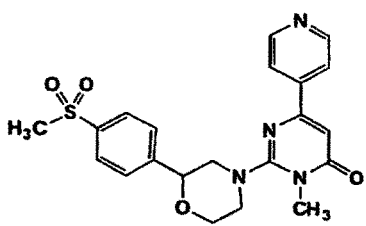
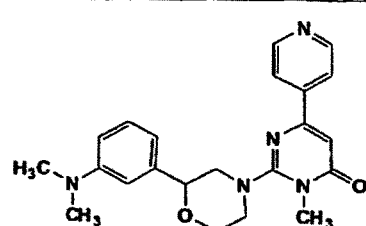
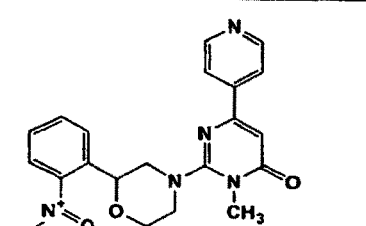
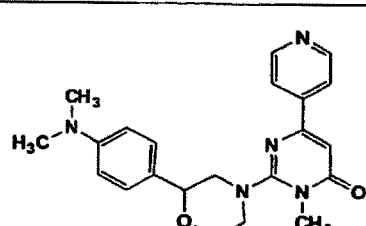
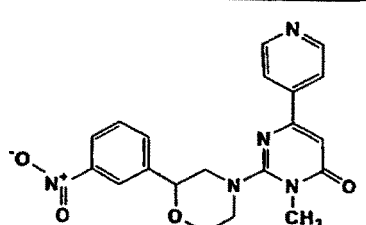
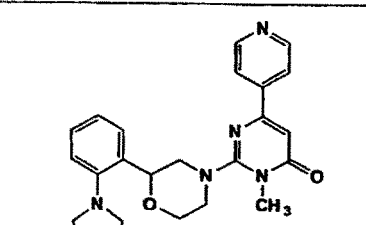
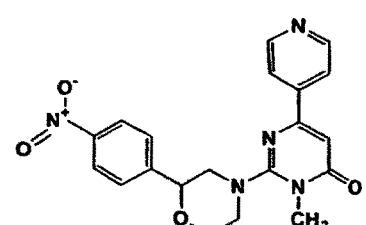
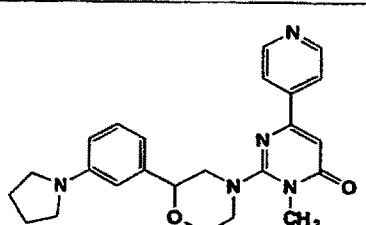
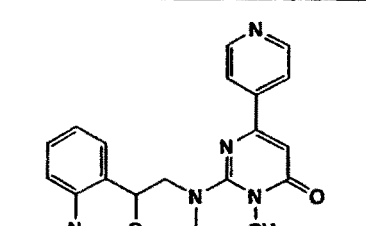
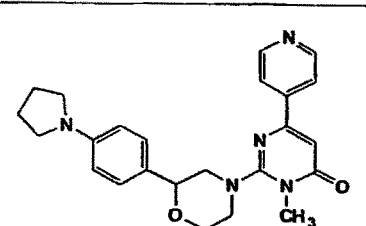
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
B081		B086	
B082		B087	
B083		B088	
B084		B089	
B085		B090	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B091	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2F)C(=N1)N3CCOC3C4=CC=C(C=C4)F</chem>	B096	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2F)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>
B092	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)Cl)Cl</chem>	B097	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)F)Cl</chem>
B093	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)OC)OC</chem>	B098	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)F)Cl</chem>
B094	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)OC)OC</chem>	B099	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)F)Cl</chem>
B095	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)OC)OC</chem>	B100	 <chem>CN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C(=N1)N3CCOC3C4=CC(=C(C=C4)F)Br</chem>

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B101		B106	
B102		B107	
B103		B108	
B104		B109	
B105		B110	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B111	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>	B116	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>
B112	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>	B117	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>
B113	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>	B118	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>
B114	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>	B119	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>
B115	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>	B120	 <chem>Cc1nc(=O)c2cc(C#N1)cc2c3ccccc3F</chem>

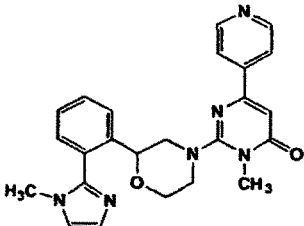
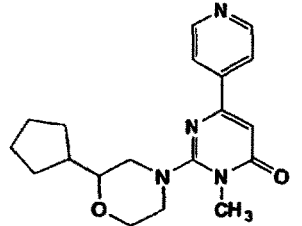
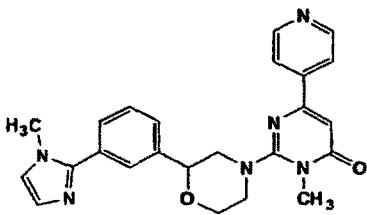
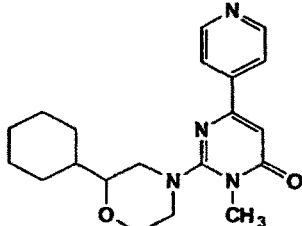
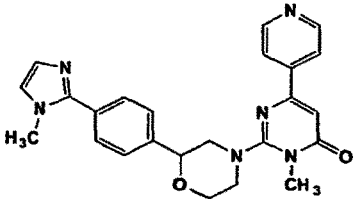
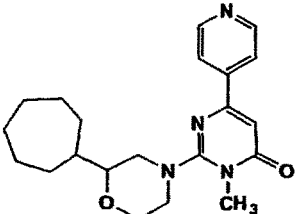
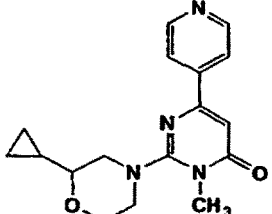
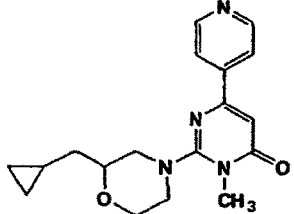
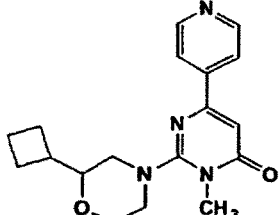
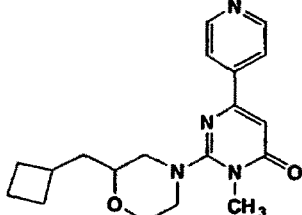
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B121		B126	
B122		B127	
B123		B128	
B124		B129	
B125		B130	

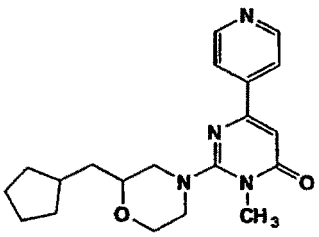
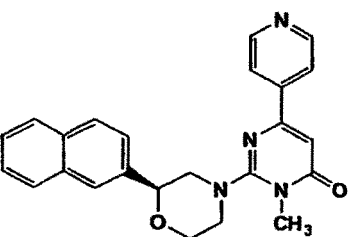
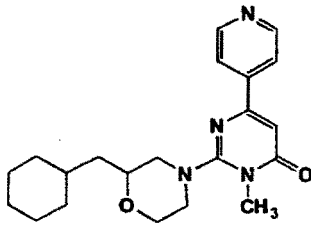
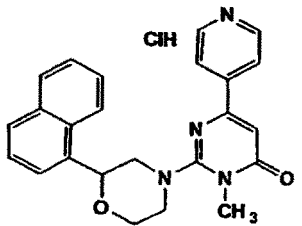
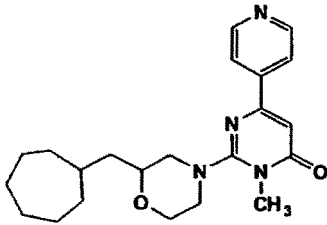
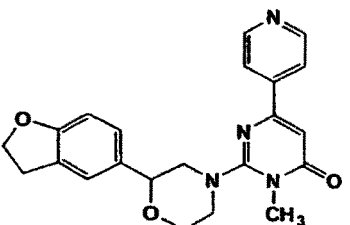
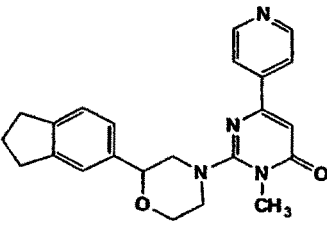
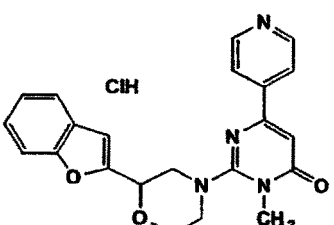
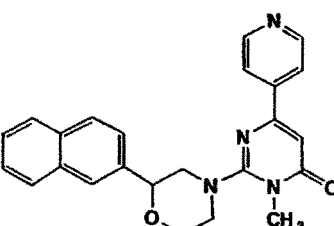
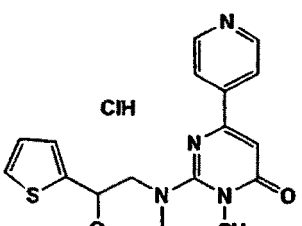
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B131		B136	
B132		B137	
B133		B138	
B134		B139	
B135		B140	

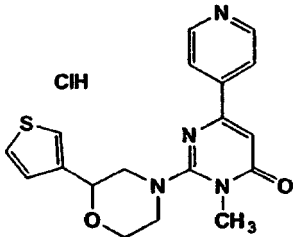
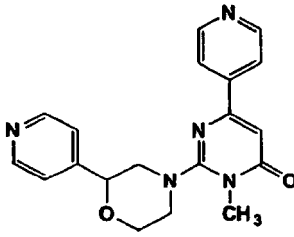
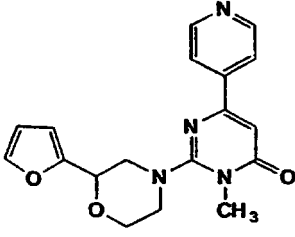
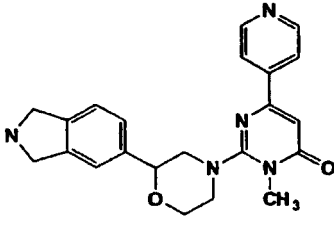
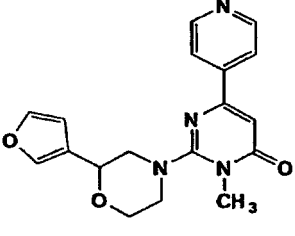
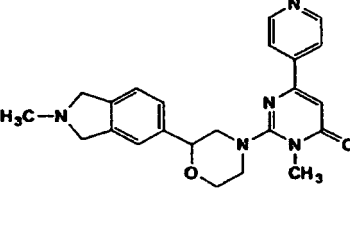
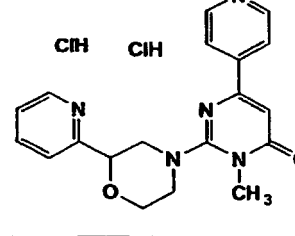
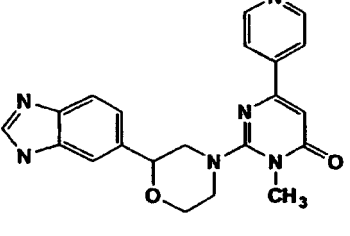
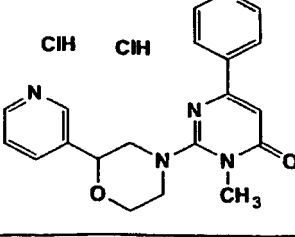
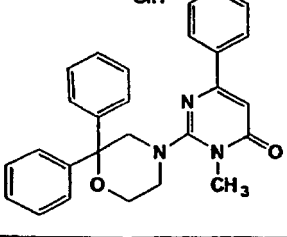
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B141		B146	
B142		B147	
B143		B148	
B144		B149	
B145		B150	

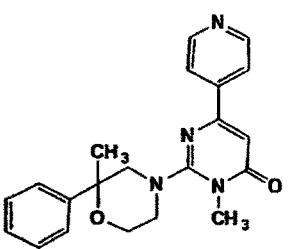
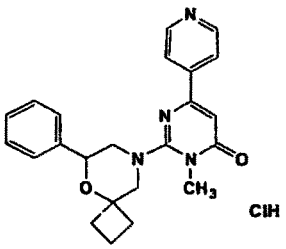
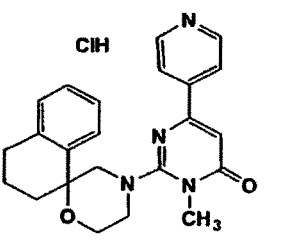
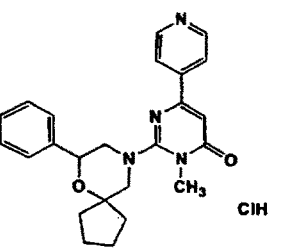
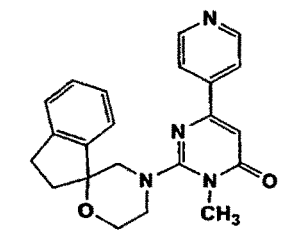
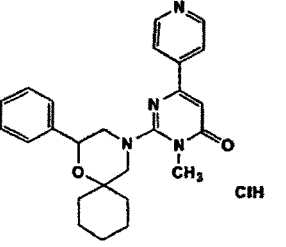
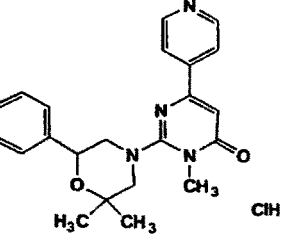
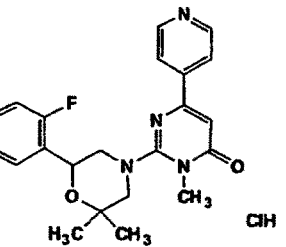
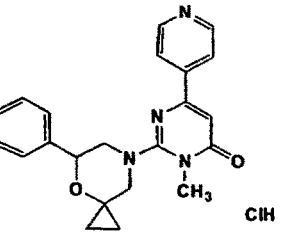
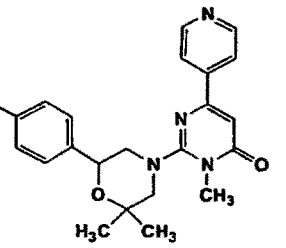
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B151		B156	
B152		B157	
B153		B158	
B154		B159	
B155		B160	

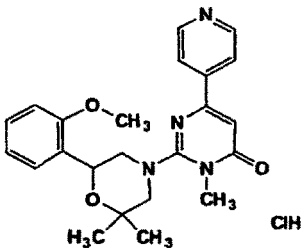
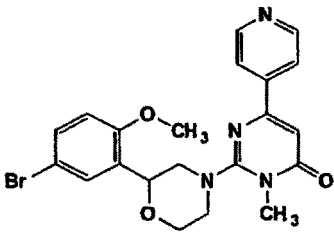
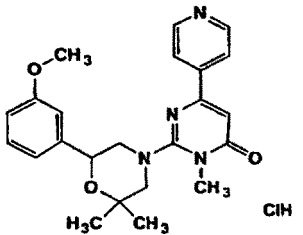
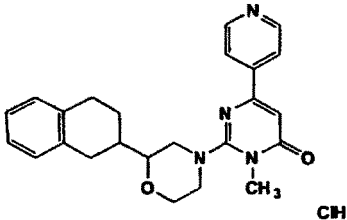
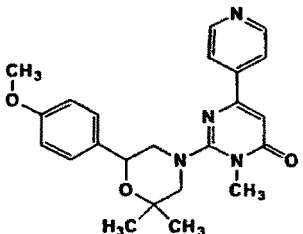
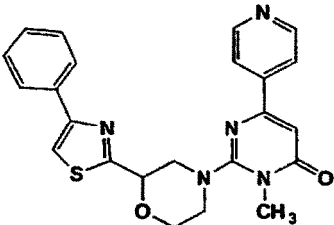
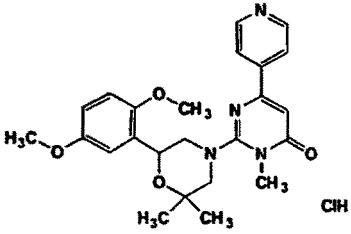
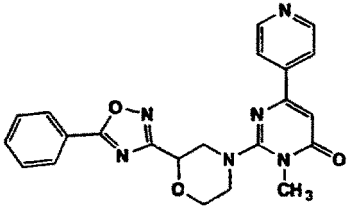
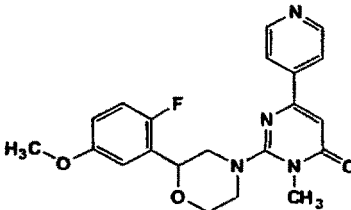
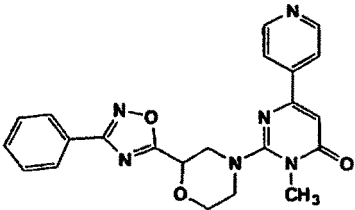
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B161		B166	
B162		B167	
B163		B168	
B164		B169	
B165		B170	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B171		B176	
B172		B177	
B173		B178	
B174		B179	
B175		B180	

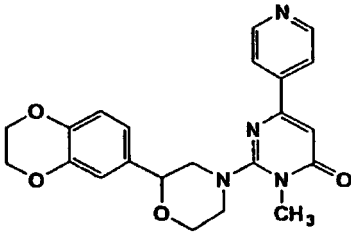
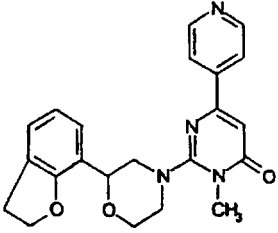
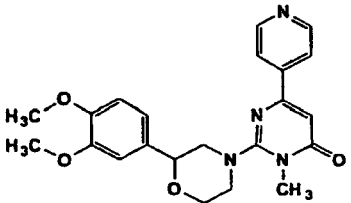
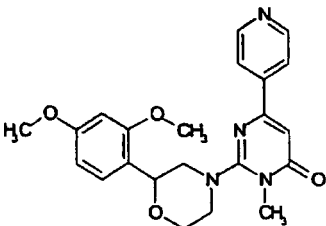
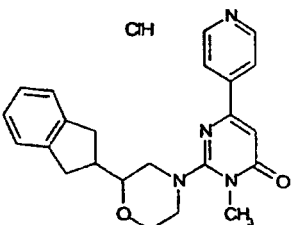
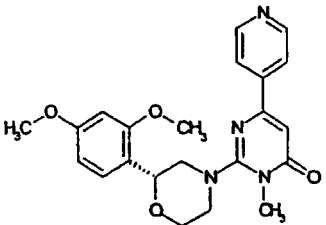
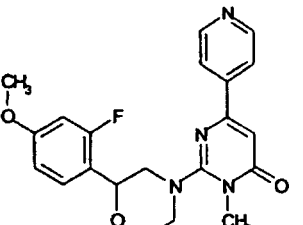
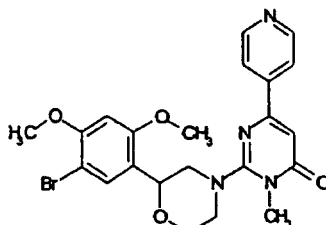
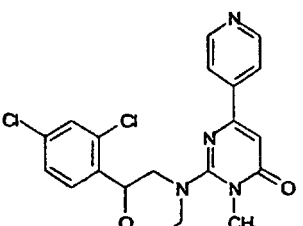
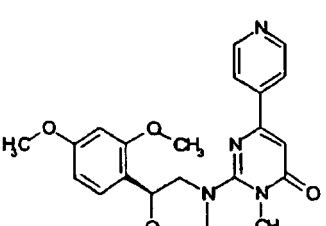
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B181		B186	
B182		B187	
B183		B188	
B184		B189	
B185		B190	

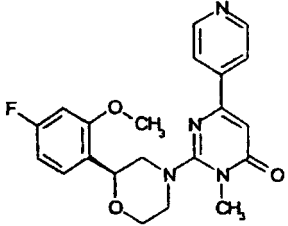
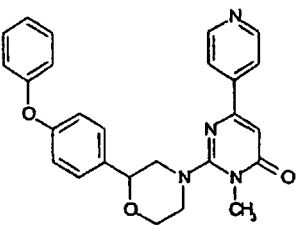
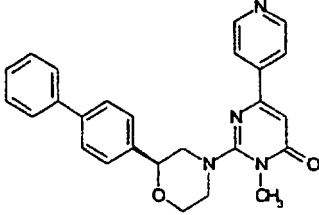
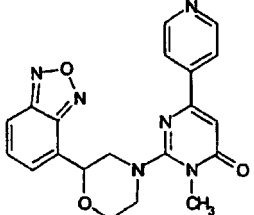
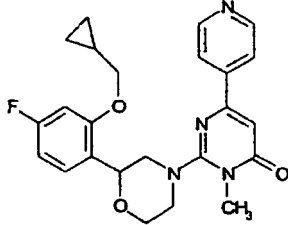
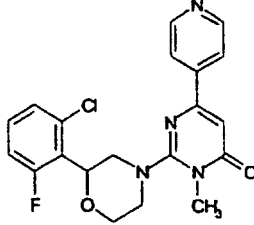
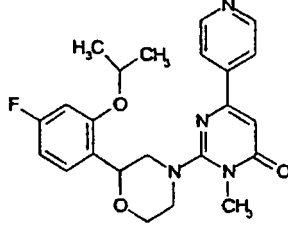
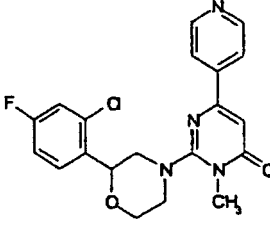
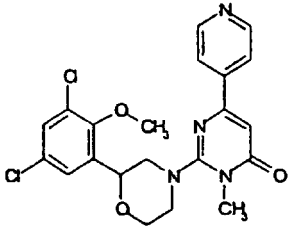
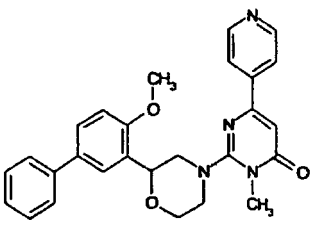
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B191	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccsc5</chem> ClH	B196	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccncc5</chem>
B192	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccoc5</chem>	B197	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccc6c(c5)CNCC6</chem>
B193	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccoc5</chem>	B198	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccc6c(c5)CN(C)CC6</chem>
B194	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccncc5</chem> ClH	B199	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5cc6nnc56</chem>
B195	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)c5ccncc5</chem> ClH	B200	 <chem>CN1C(=O)C(=N2C(=CC(=N2)C3=CC=CC=N3)C(=O)N1C2)C4OCC(C4)(c5ccccc5)c6ccccc6</chem> ClH

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B201		B207	
B202		B208	
B203		B209	
B205		B213	
B206		B214	

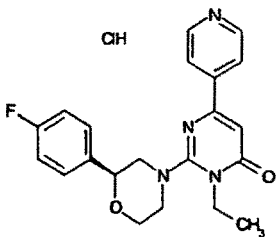
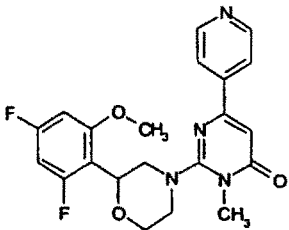
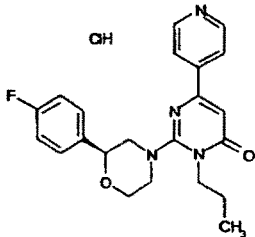
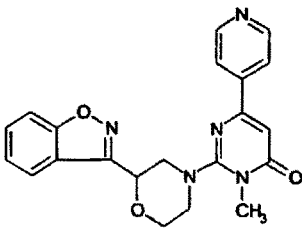
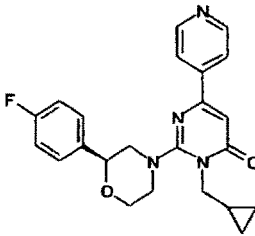
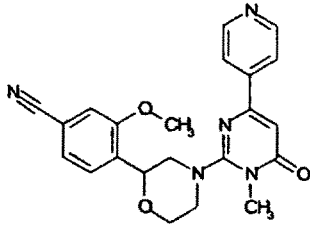
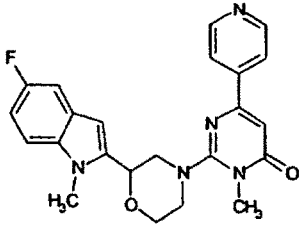
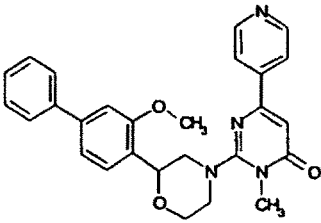
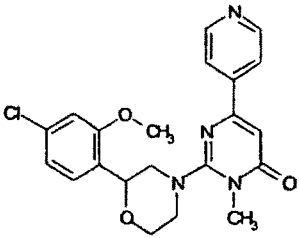
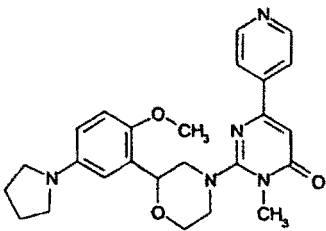
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
B215		B220	
B216		B221	
B217		B222	
B218		B223	
B219		B224	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B225		B230	
B226		B231	
B227		B232	
B228		B233	
B229		B234	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B235		B240	
B236		B241	
B237		B242	
B238		B243	
B239		B244	

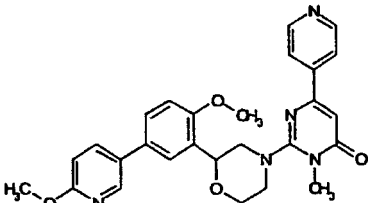
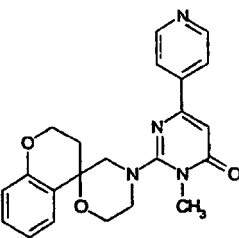
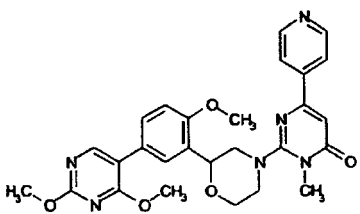
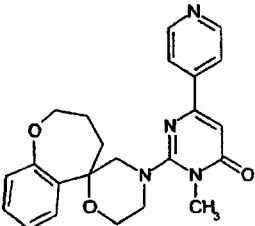
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B245		B250	
B246		B251	
B247		B252	
B248		B253	
B249		B254	

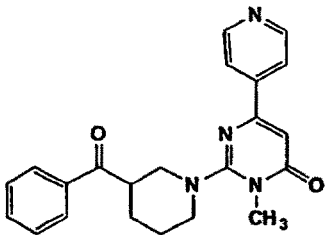
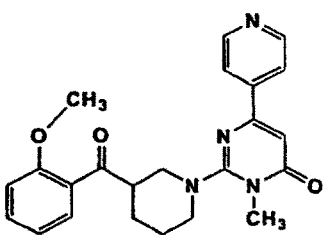
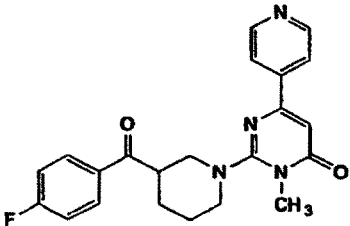
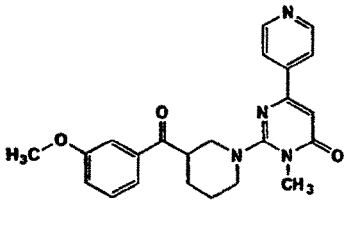
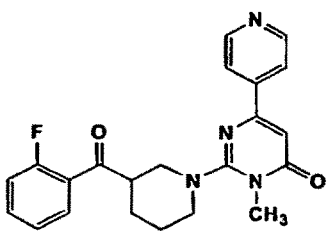
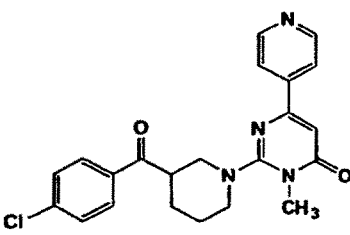
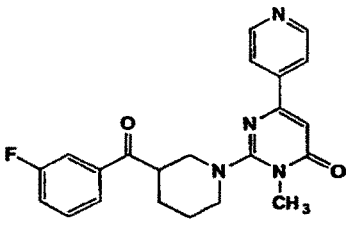
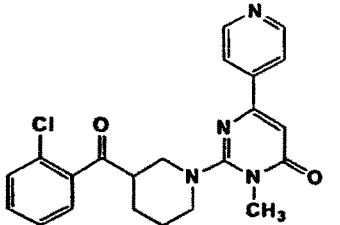
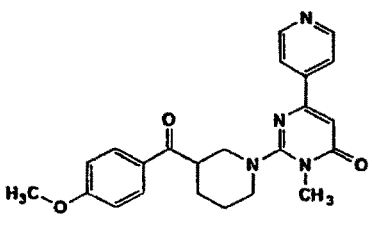
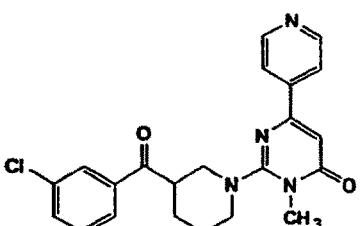
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B255		B260	
B256		B261	
B257		B262	
B258		B263	
B259		B264	

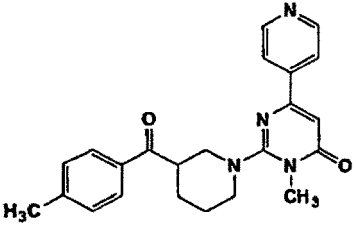
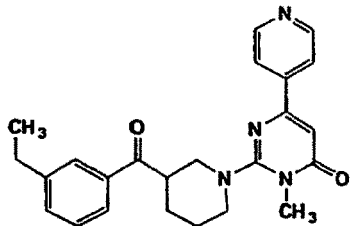
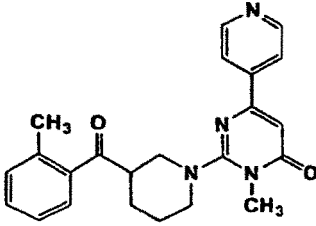
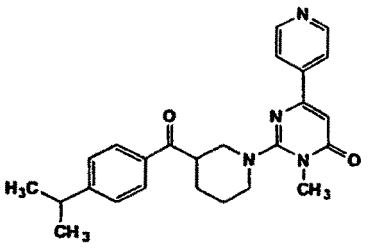
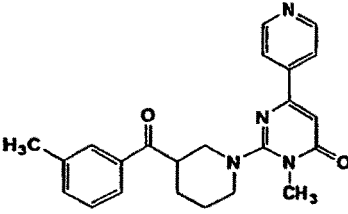
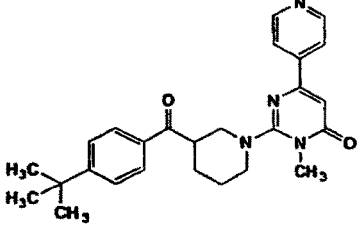
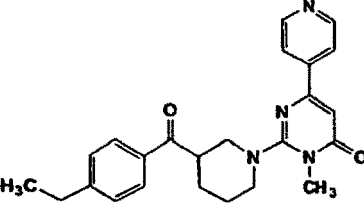
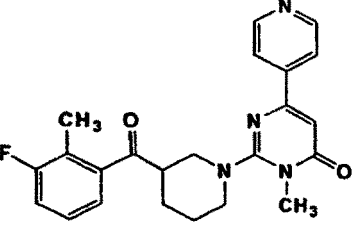
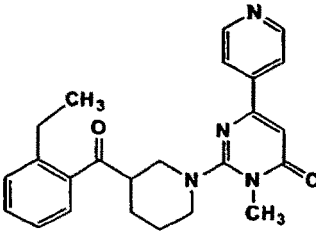
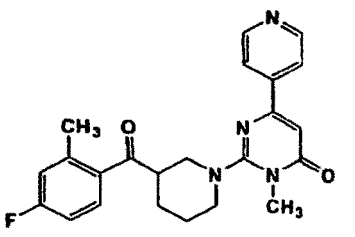
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B265		B270	
B266		B271	
B267		B272	
B268		B273	
B269		B274	

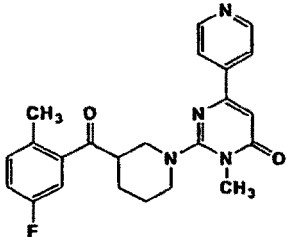
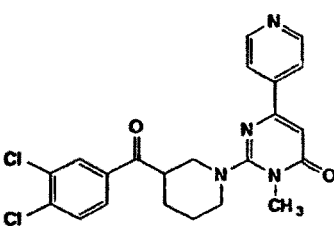
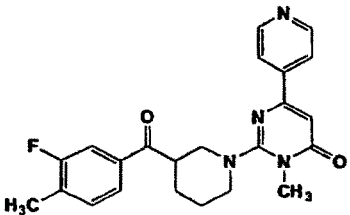
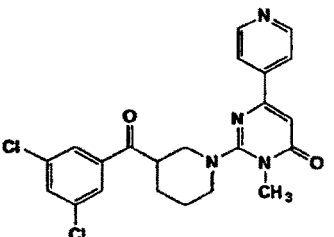
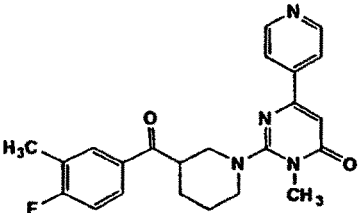
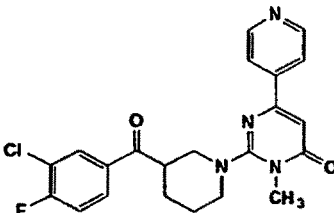
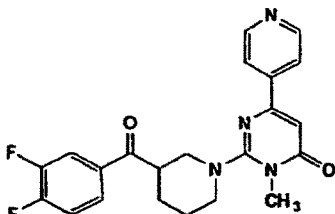
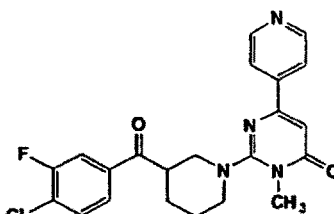
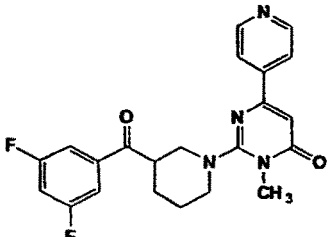
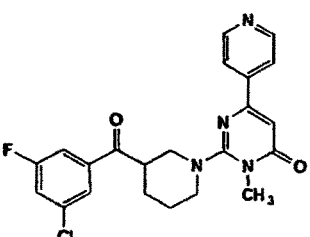
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B275		B280	
B276		B281	
B277		B282	
B278		B283	
B279		B284	

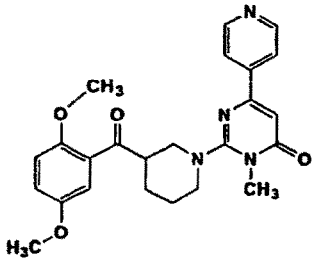
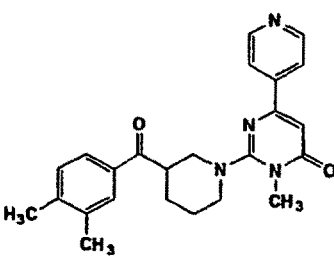
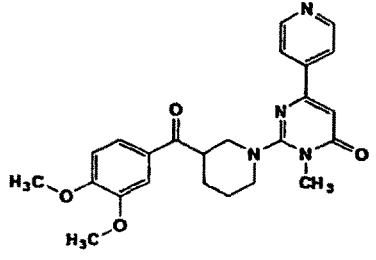
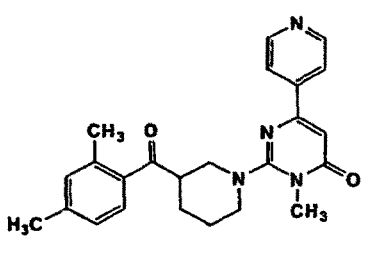
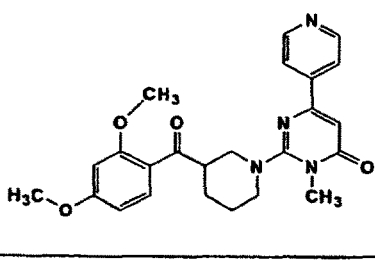
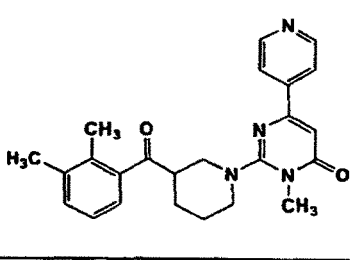
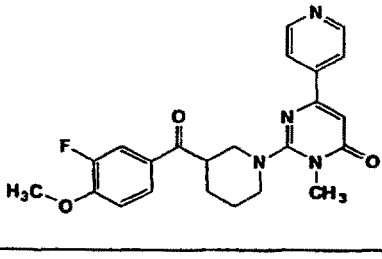
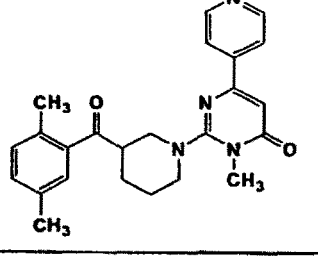
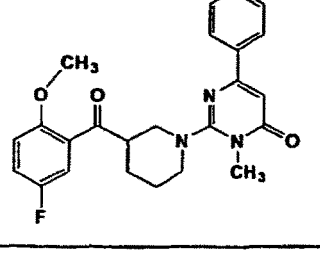
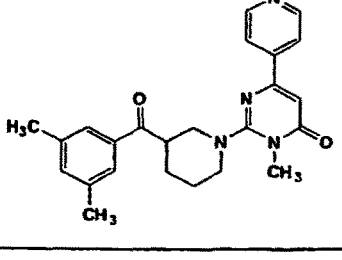
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
B285		B290	
B286		B291	
B287		B292	
B288		B293	
B289		B294	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
B295		B297	
B296		B298	

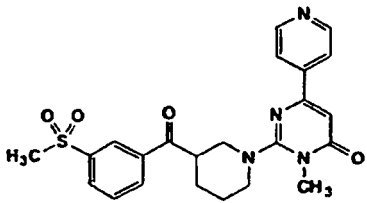
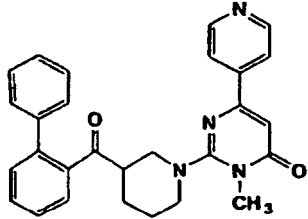
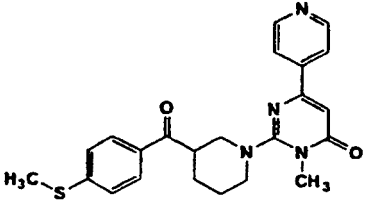
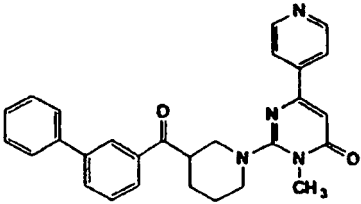
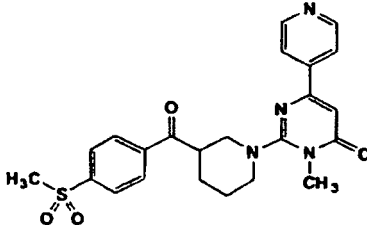
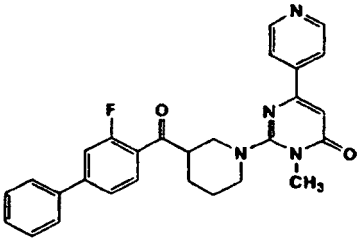
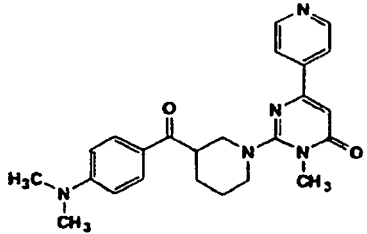
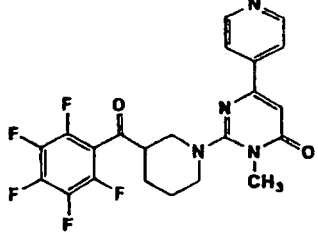
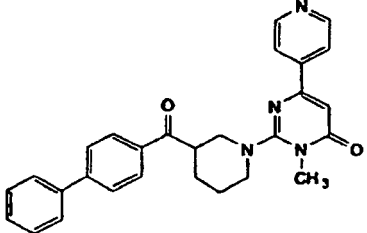
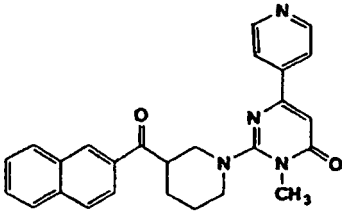
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C001		C006	
C002		C007	
C003		C008	
C004		C009	
C005		C010	

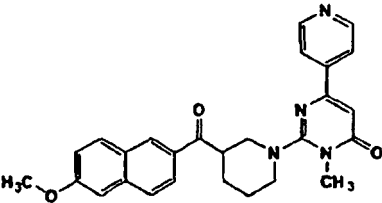
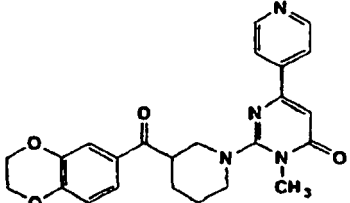
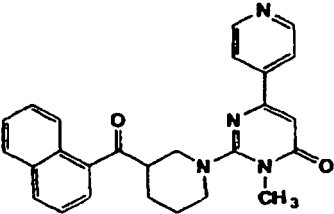
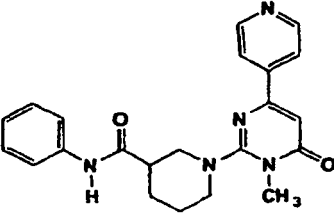
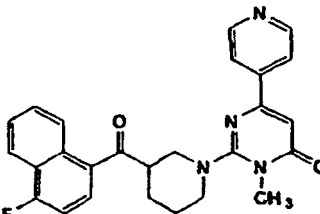
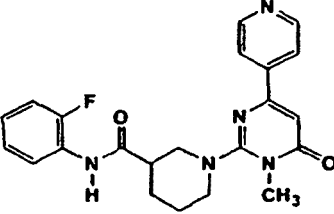
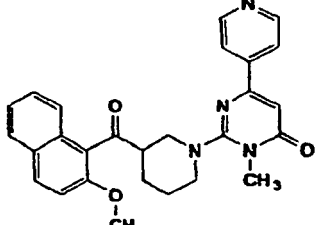
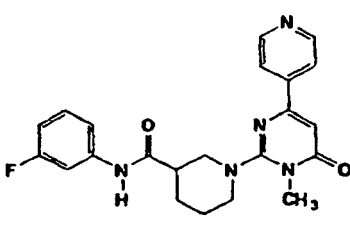
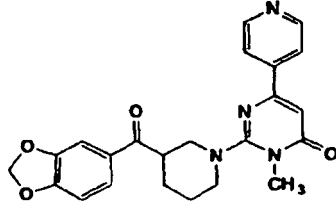
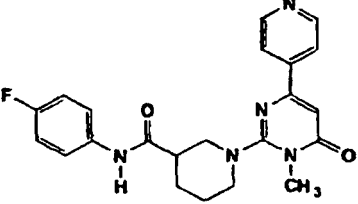
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
C011		C016	
C012		C017	
C013		C018	
C014		C019	
C015		C020	

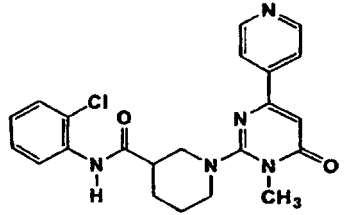
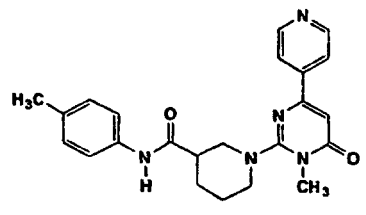
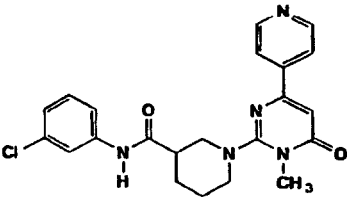
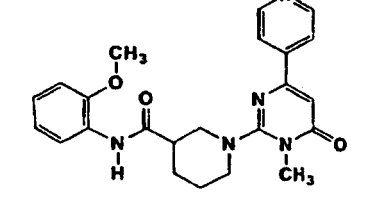
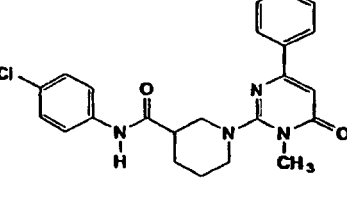
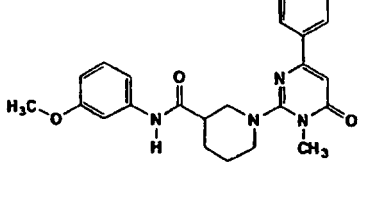
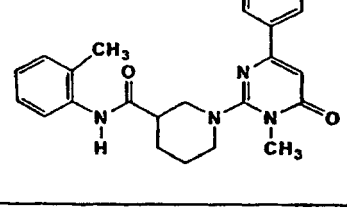
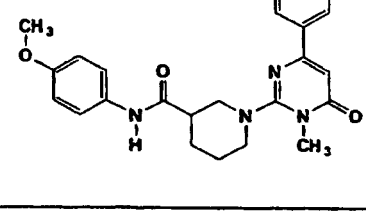
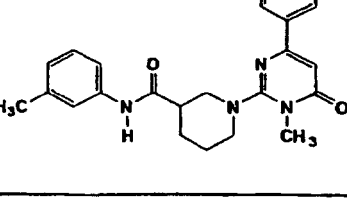
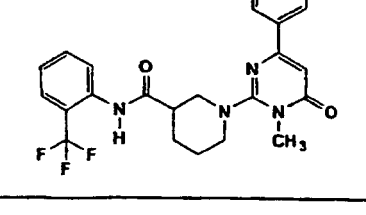
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C021		C026	
C022		C027	
C023		C028	
C024		C029	
C025		C030	

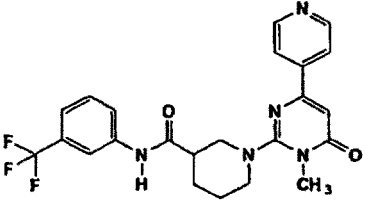
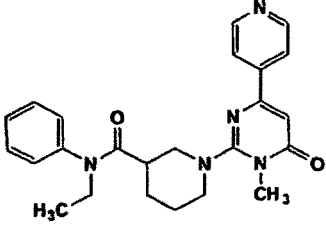
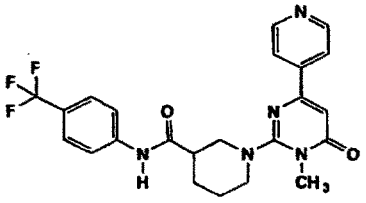
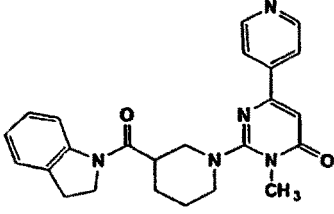
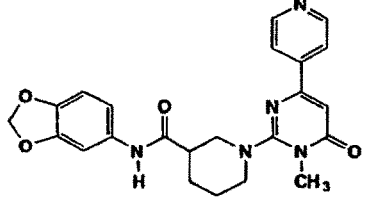
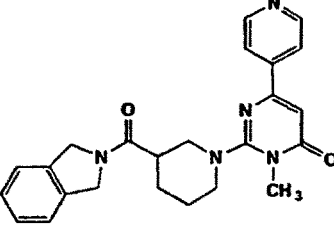
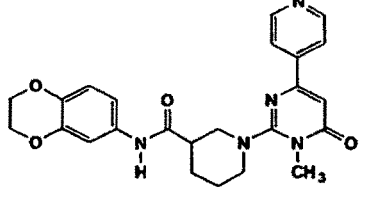
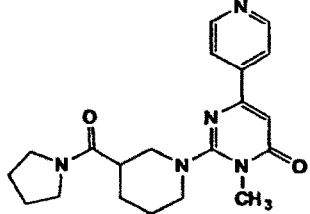
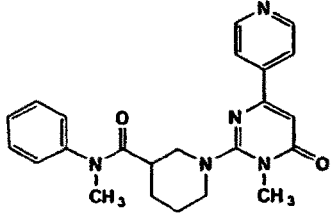
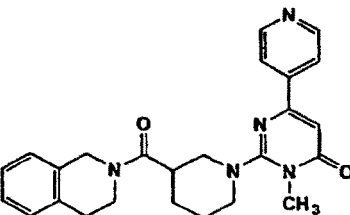
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C031		C036	
C032		C037	
C033		C038	
C034		C039	
C035		C040	

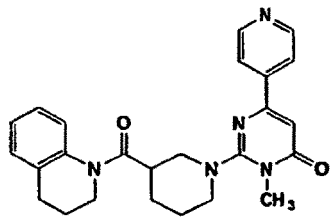
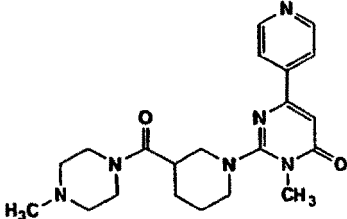
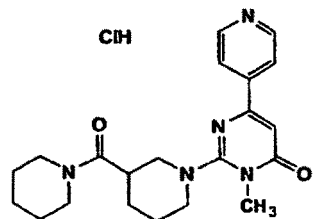
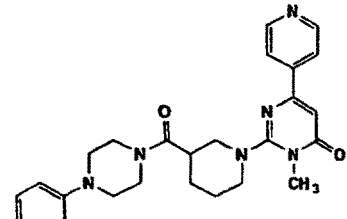
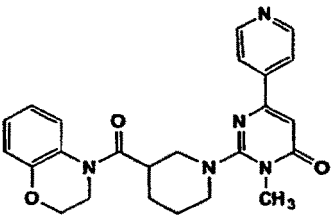
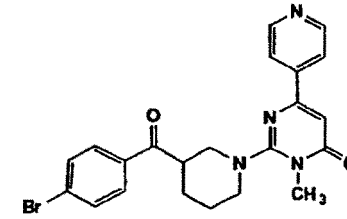
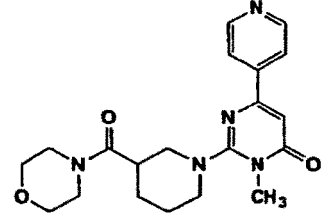
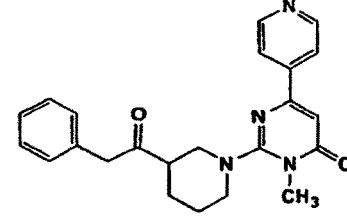
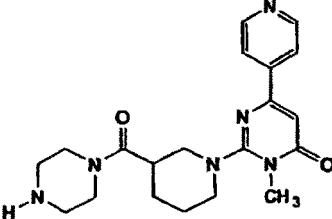
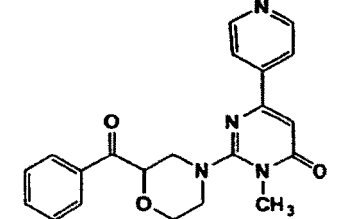
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C041		C046	
C042		C047	
C043		C048	
C044		C049	
C045		C050	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C051		C056	
C052		C057	
C053		C058	
C054		C059	
C055		C060	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C061		C066	
C062		C067	
C063		C068	
C064		C069	
C065		C070	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C071		C076	
C072		C077	
C073		C078	
C074		C079	
C075		C080	

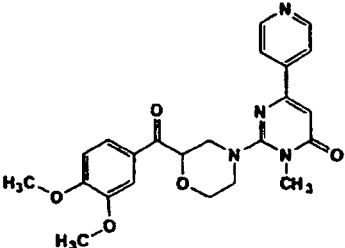
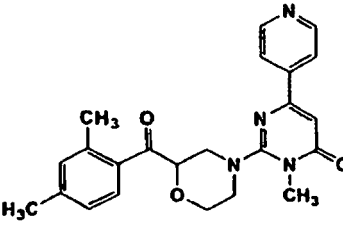
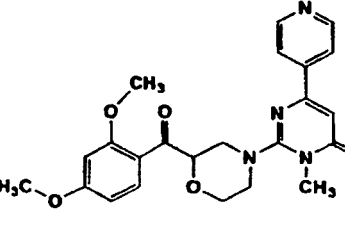
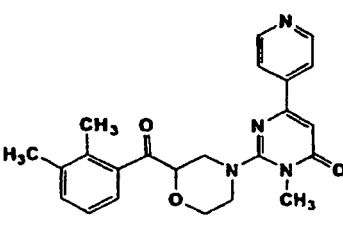
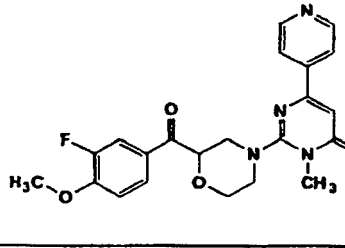
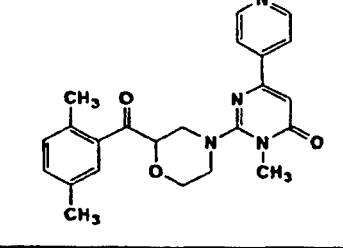
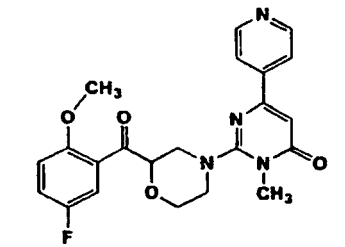
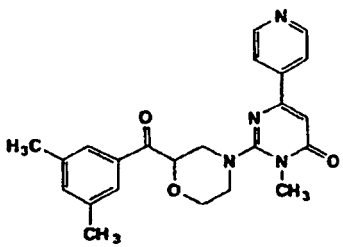
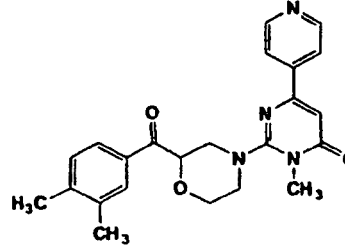
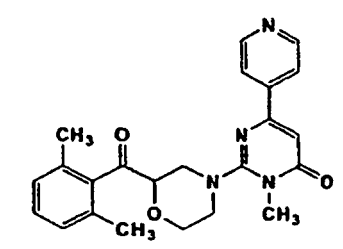
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C081		C086	
C082		C087	
C083		C088	
C084		C089	
C085		C090	

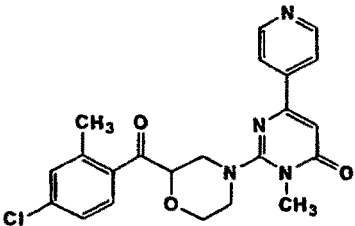
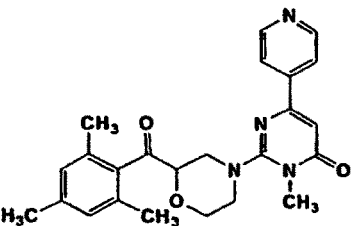
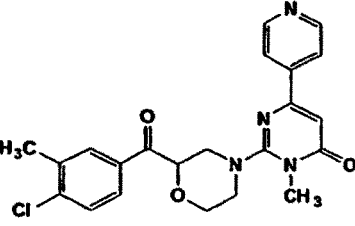
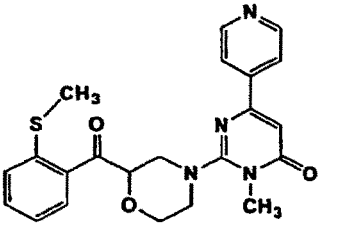
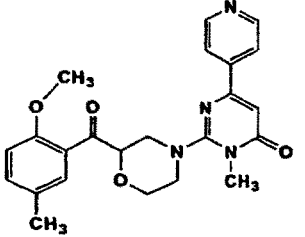
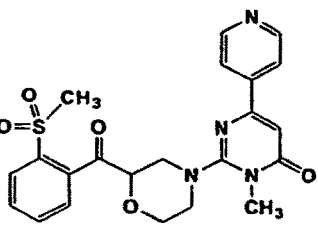
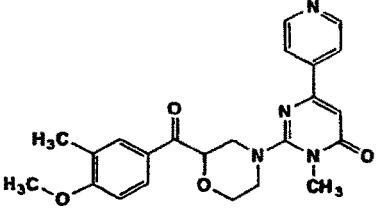
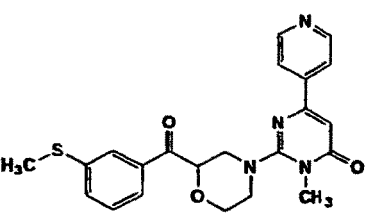
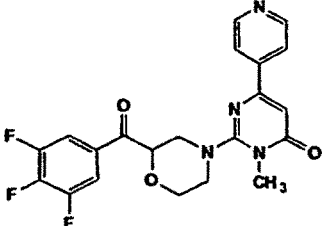
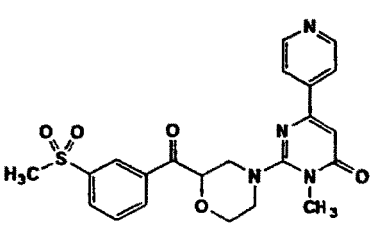
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C091		C096	
C092		C097	
C093		C098	
C094		C099	
C095		C101	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C102		C107	
C103		C108	
C104		C109	
C105		C110	
C106		C111	

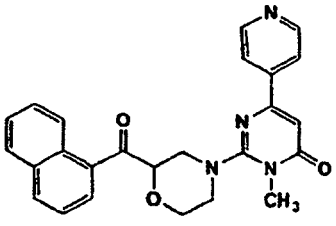
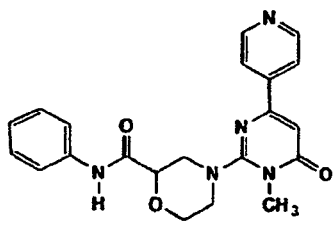
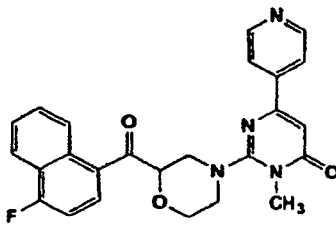
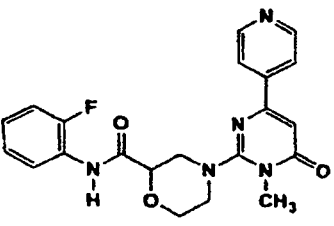
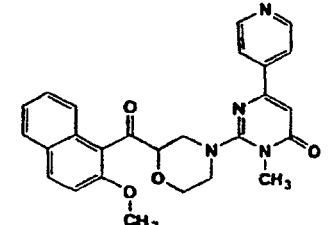
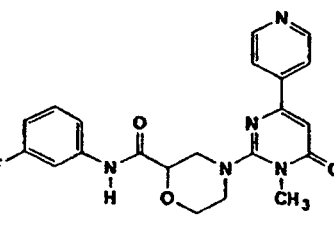
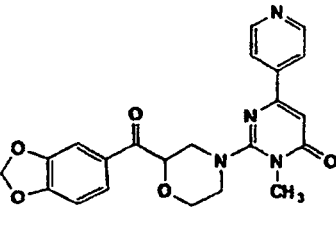
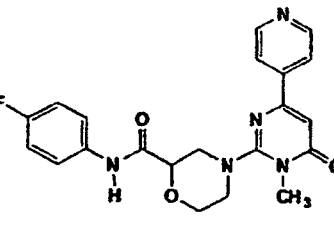
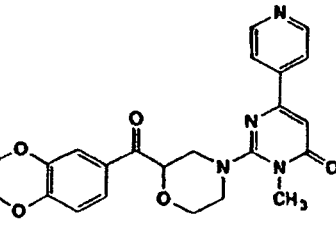
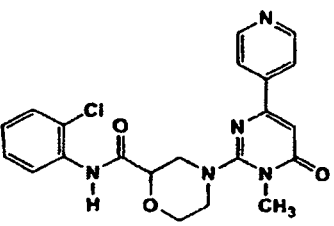
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C112		C117	
C113		C118	
C114		C119	
C115		C120	
C116		C121	

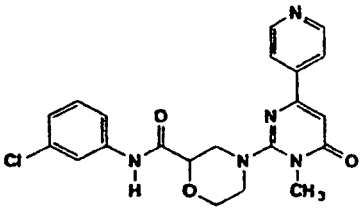
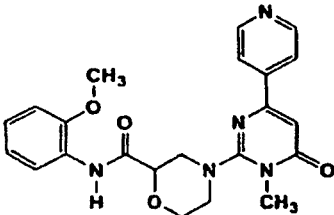
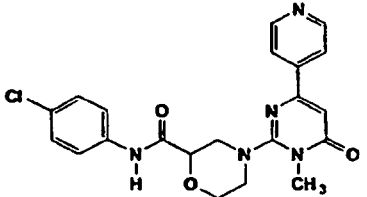
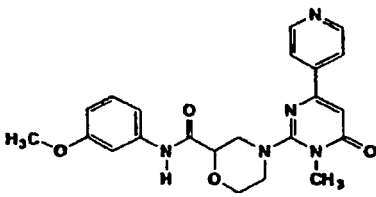
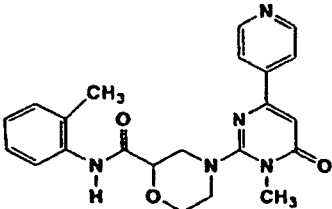
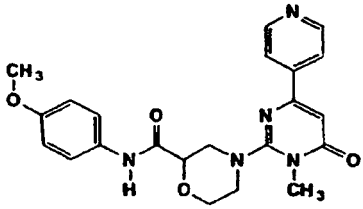
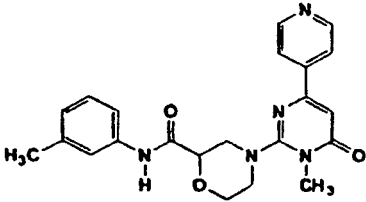
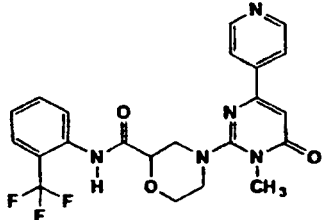
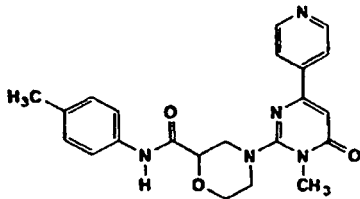
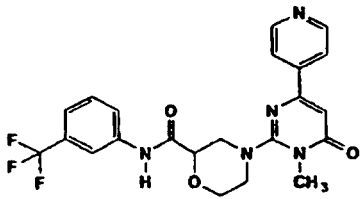
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C122		C127	
C123		C128	
C124		C129	
C125		C130	
C126		C131	

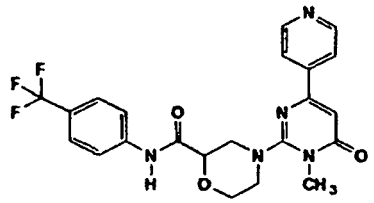
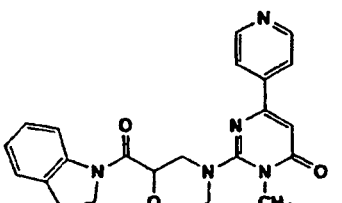
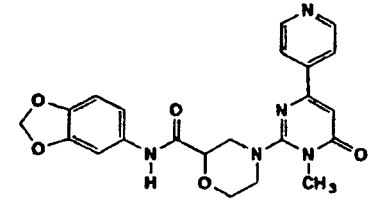
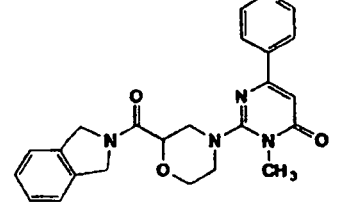
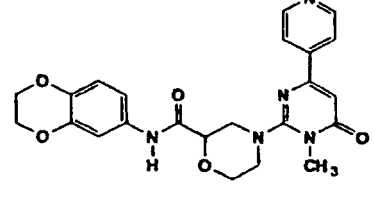
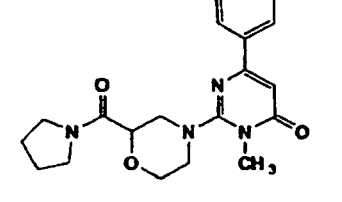
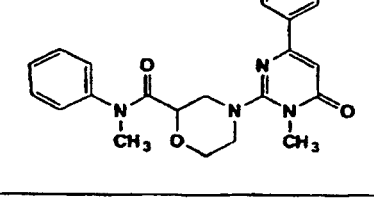
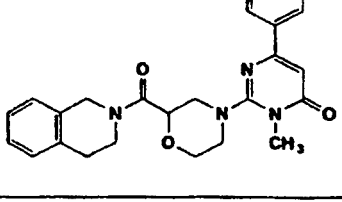
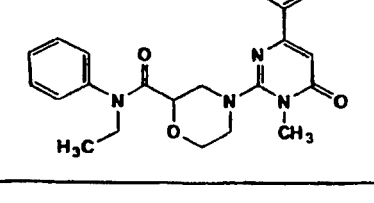
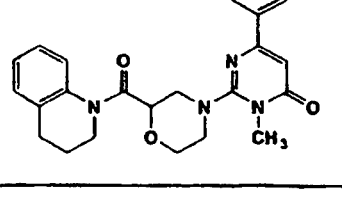
Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
C132		C137	
C133		C138	
C134		C139	
C135		C140	
C136		C141	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C142		C147	
C143		C148	
C144		C149	
C145		C150	
C146		C151	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C152		C157	
C153		C158	
C154		C159	
C155		C160	
C156		C161	

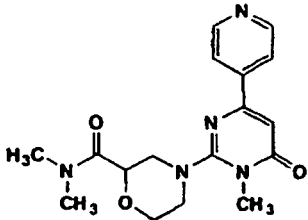
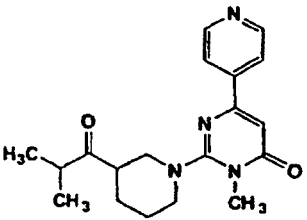
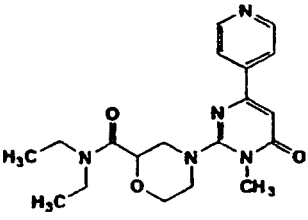
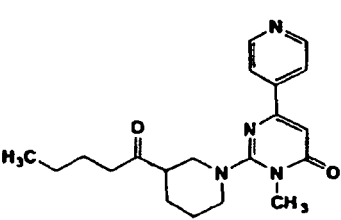
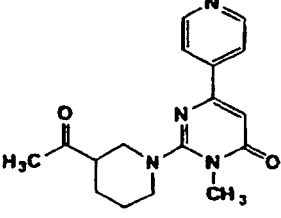
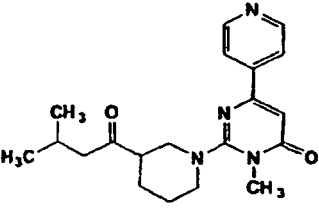
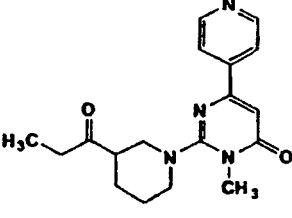
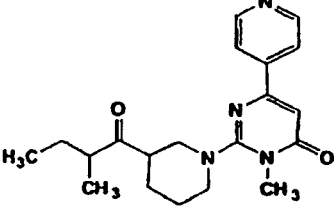
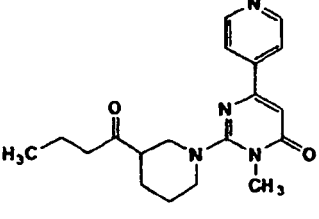
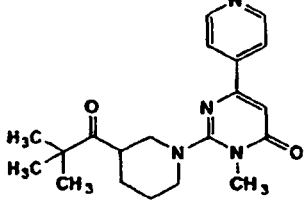
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C162		C167	
C163		C168	
C164		C169	
C165		C170	
C166		C171	

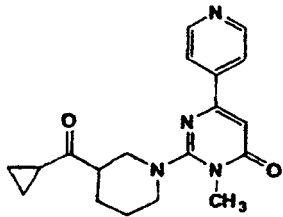
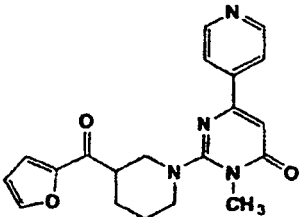
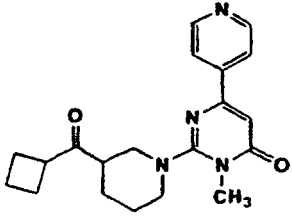
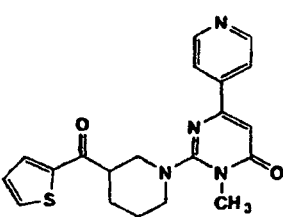
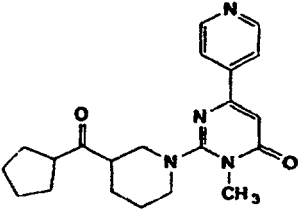
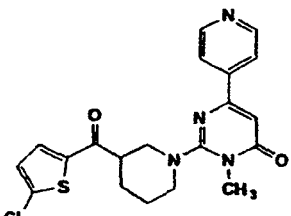
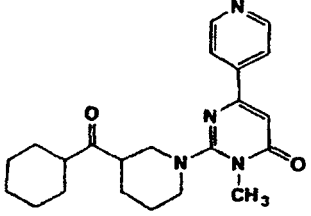
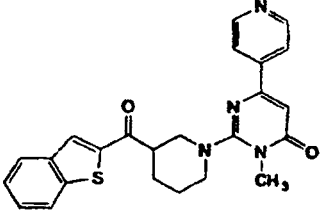
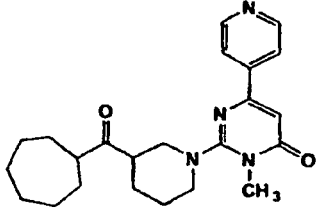
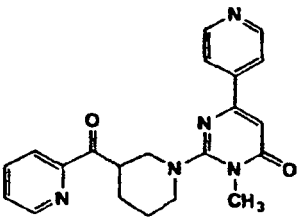
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C172		C177	
C173		C178	
C174		C179	
C175		C180	
C176		C181	

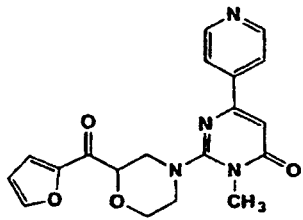
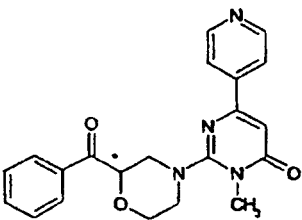
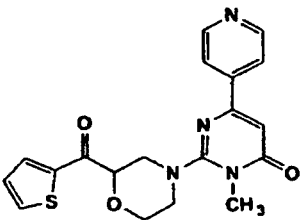
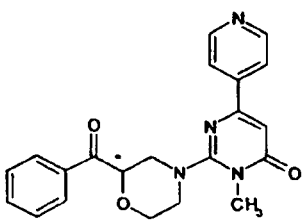
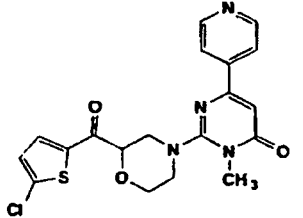
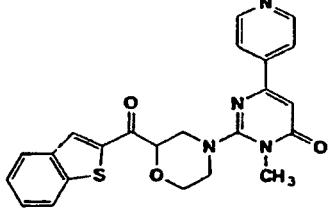
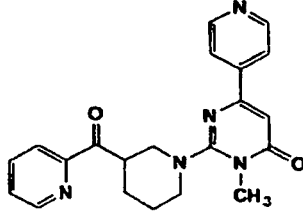
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C182		C187	
C183		C188	
C184		C189	
C185		C190	
C186		C191	

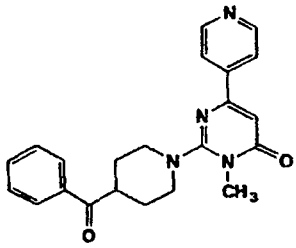
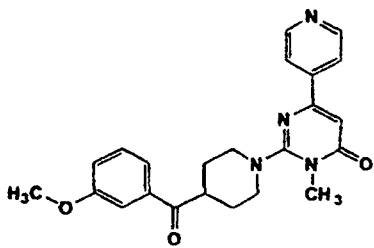
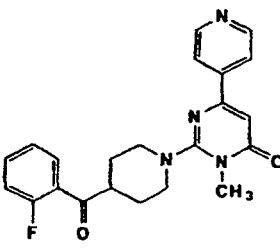
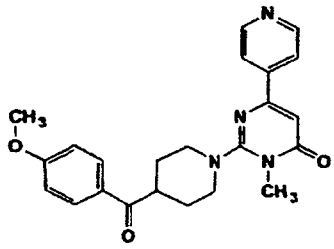
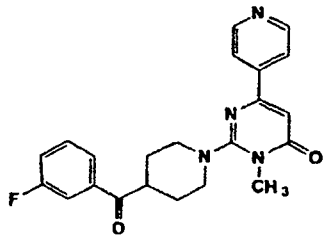
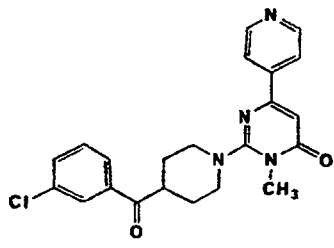
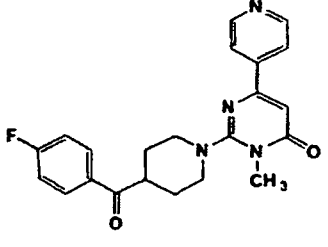
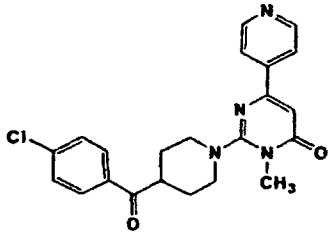
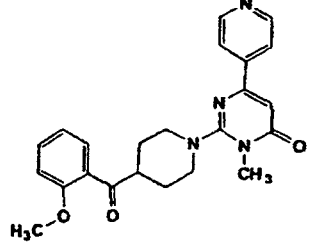
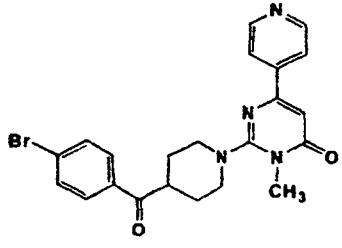
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C192		C197	
C193		C198	
C194		C199	
C195		C201	
C196		C202	

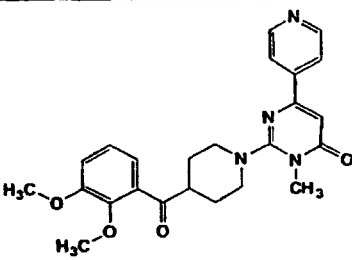
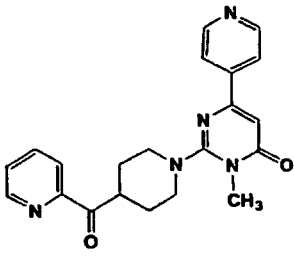
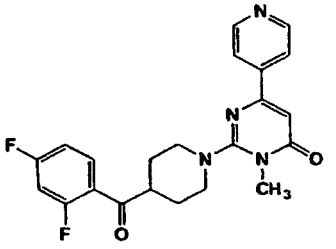
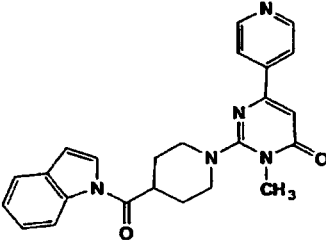
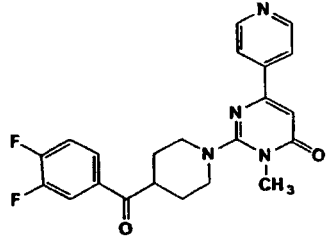
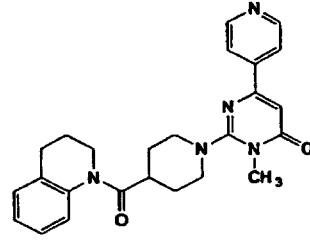
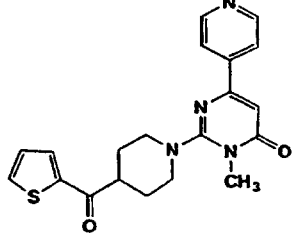
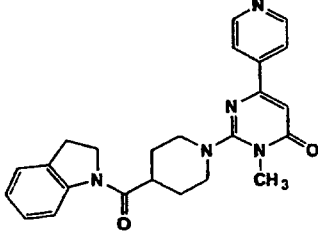
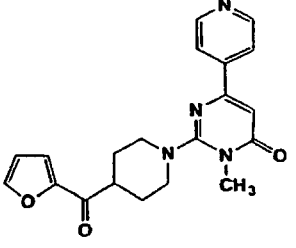
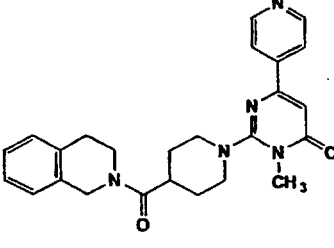
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C203		C208	
C204		C209	
C205		C210	
C206		C250	
C207		C251	

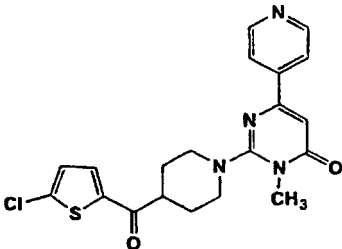
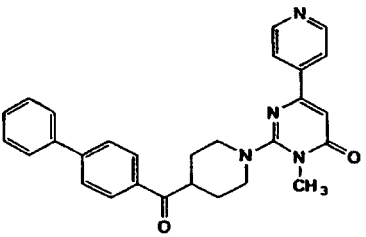
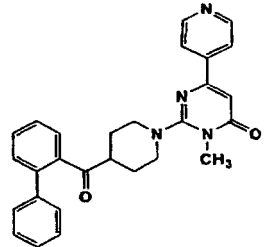
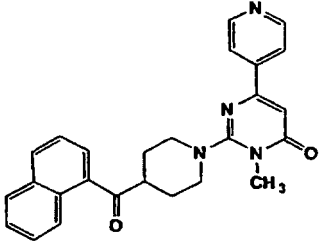
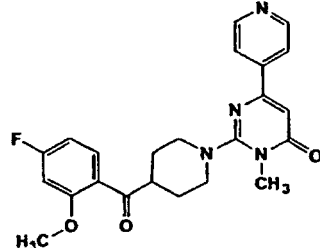
Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C260		C354	
C261		C355	
C351		C356	
C352		C357	
C353		C358	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C359		C364	
C360		C365	
C361		C366	
C362		C367	
C363		C368	

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
C384		C389	
C385		C390	
C386			
C387			
C388			

Compuesto n°	ESTRUCTURA	Compuesto n°	ESTRUCTURA
D001		D006	
D002		D007	
D003		D008	
D004		D009	
D005		D010	

Compuesto nº	ESTRUCTURA	Compuesto nº	ESTRUCTURA
D011		D016	
D012		D017	
D013		D018	
D014		D019	
D015		D020	

Compuesto n°	ESTRUCTURA		
D021			
D022			
D023			
D024			
D025			

Compuesto B288 y B289

- Condiciones de medición

CHIRALPAKAD

Fase móvil: n-hexano : i-propanol = 80:20

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 30°C

ES 2 323 576 T3

- Tiempo de retención

B288: 18,1 min

5 B289: 18,6 min

Compuesto C389 y C390

10 - Condiciones de medición

CHIRALPAKAD

15 Fase móvil: n-hexano : i-propanol = 60:40

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 30°C

20 - Tiempo de retención

C389: 12,0 min

25 C390: 14,7 min

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención representados por la fórmula (I) incluyen:

30 3-metil-2-(2-oxo-2-feniletilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(3-fluorofenil)etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(4-fluorofenil)etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

35 3-metil-2-(2-oxo-2-(3-clorofenil)etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(3-metilfenil)etilamino)-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

40 2-[2-(4-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(4-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(2-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

45 (*S*)-2-[2-(2-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(4-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(3-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

50 2-[2-(2-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(2-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

55 2-[2-(4-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(4-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(3-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

60 (*S*)-2-[2-(3-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(2-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

65 2-[2-(4-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(3-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

ES 2 323 576 T3

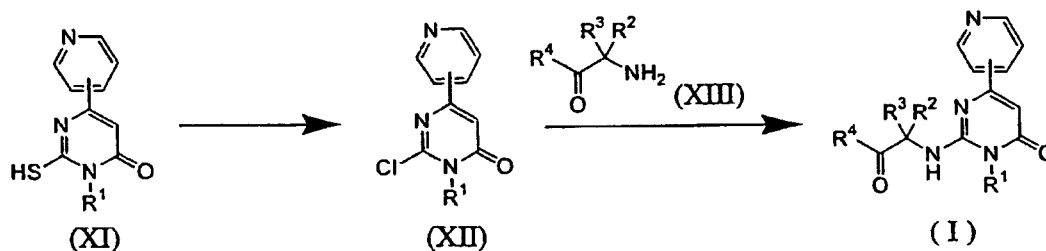
2-[2-(2-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 5 2-[2-(4-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(3-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(3-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 10 2-[2-(2-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(4-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 15 2-[2-(3-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(3-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 20 2-[2-(2-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 25 2-[2-(2-Etoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Trifluorometoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 30 2-[2-(4-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(4-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 35 2-[2-(2,5-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,5-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 40 (S)-2-[2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Bromo-4-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 45 2-[2-(2,4-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,4-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,6-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 50 (S)-2-[2-(2,6-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,4-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 55 (S)-2-[2-(2,4-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,6-Diclorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,6-Diclorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 60 2-[2-(2,6-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,6-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 65 2-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

ES 2 323 576 T3

2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(5-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 5 (S)-2-[2-(5-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(4-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 10 2-[2-(2,4-Difluoro-6-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,4-Difluoro-6-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 15 2-[2-(4-(Pirrolidin-1-il-metil)fenil)morfolino-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(4-(Pirrolidin-1-il-metil)fenil)-morfolino-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(1-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 20 2-[2-(2-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 25 2-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-7-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(Benzofuran-2-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 30 (S)-2-[2-(Benzofuran-2-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[3-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 35 2-(3-Benzoilpiperidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[3-(2-Metoxibenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[3-(4-Metoxibenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 40 2-[2-(4-Fluorobenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-(2-Benzoilmorfolina-4-il)-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 45 2-[2-(2-Metoxibenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Metoxibenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[4-(4-Clorobenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 50 2-[4-(3,4-Dihidro-2*H*-quinolina-1-carbonil)-piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona; y
 2-[4-(2,3-Dihidroindol-1-carbonil)-piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona.

55 También se prefieren las sales del compuesto preferido mencionado antes, y los solvatos o hidratos de los compuestos mencionados antes y las sales de los mismos.

60 Los compuestos de 4-pirimidona 3-sustituída representados por la fórmula (I) mencionada antes, en la que R es el grupo representado por la fórmula (II) se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento explicado a continuación.



(En el esquema anterior, las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son las mismas que las ya descritas).

La 2-tiopirimidona representada por la fórmula (XI) anterior se prepara fácilmente por una modificación del procedimiento descrito en el documento EP 354.179. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido potásico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato potásico, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno o argón o en aire normal para dar el compuesto deseado (XI). Los ejemplos de un disolvente para las reacciones incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahydrofurano, éter de isopropilo; disolventes hidrocarbónicos tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarbónicos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua y similares. En general, se puede usar un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes que sean adecuados para la base usada.

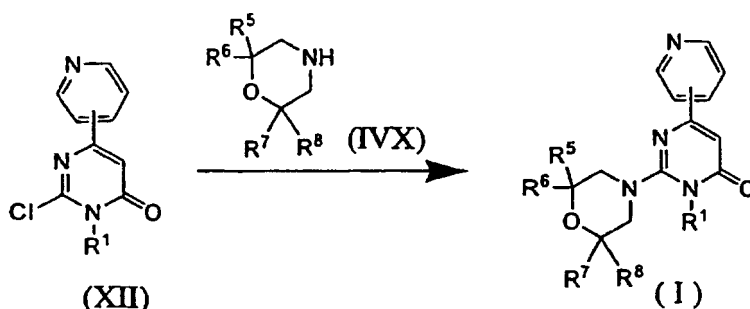
Después el derivado de 2-tiopirimidona (XI) se transforma en la 2-cloropirimidona (XII) por un agente de cloración. El tiempo y temperatura de reacción dependen del agente de cloración usado. Los ejemplos de un agente de cloración para las reacciones, incluyen, por ejemplo, cloruro de tionilo, cloruro de tionilo y dimetilformamida, oxiclورو de fósforo, oxiclورو de fósforo y dimetilformamida, cloruro de oxalilo, oxiclورو fosforoso y dimetilformamida, y pentacloruro de fósforo.

La amina representada por la fórmula (XIII) anterior o las sales de la misma se puede preparar por una modificación del procedimiento descrito en la bibliografía (*Tetrahedron Lett.*, 30, 5285 (1989), *Synthesis*, 122 (1990)).

Después, el derivado cloruro (XII) se deja reaccionar con la amina (XIII) o una sal de la misma en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón o con aire normal para dar el compuesto (I) deseado. Se puede usar 4-dimetilaminopiridina como catalizador.

Los ejemplos de un disolvente para las reacciones incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahydrofurano, éter de isopropilo; disolventes hidrocarbónicos tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarbónicos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua y similares. En general, se puede usar un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes que sean adecuados para la base usada.

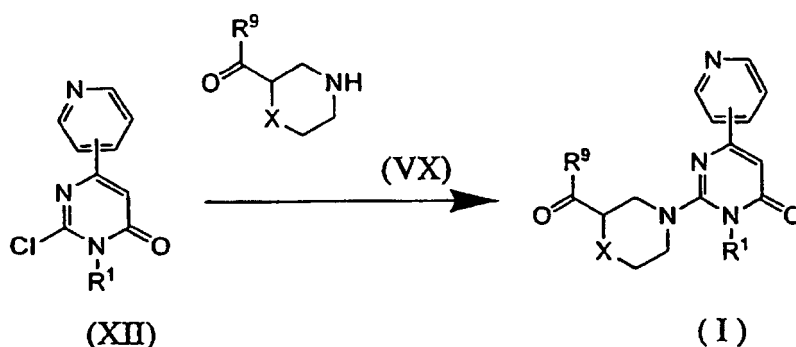
Los compuestos de 4-pirimidona 3-sustituida representados por la fórmula (I) antes mencionada, en la que R es el grupo representado por la fórmula (III) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento explicado a continuación.



(En el esquema anterior, las definiciones de R^1 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son las mismas que las ya descritas).

El derivado cloruro (XII) se deja reaccionar con la amina (IVX) o sales de la misma, en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón o con aire normal para dar el compuesto (I) deseado. Los ejemplos de un disolvente para las reacciones incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, éter de isopropilo; disolventes hidrocarbónicos tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarbónicos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua y similares. En general, se puede usar un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes que sean adecuados para la base usada.

Los compuestos de 4-pirimidona 3-sustituída representados por la fórmula (I) antes mencionada, en la que R es el grupo representado por la fórmula (IV) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento explicado a continuación.

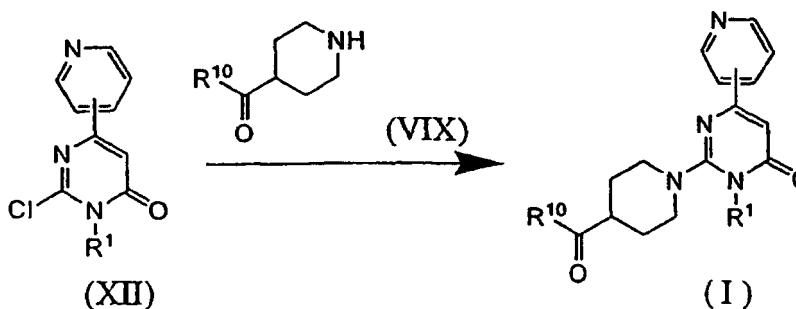


(En el esquema anterior, las definiciones de R¹, R⁹ y X son las mismas que las ya descritas).

La amina representada por la fórmula anterior (VX) se puede preparar por una modificación del procedimiento descrito en la bibliografía (*J. Med. Chem.*, 13, 1 (1970), *J. Med. Chem.*, 41, 591 (1998)) o de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Después, el derivado cloruro (XII) se deja reaccionar con la amina (VX) o sales de la misma, en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón o con aire normal para dar el compuesto (I) deseado. Los ejemplos de un disolvente para las reacciones incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, éter de isopropilo; disolventes hidrocarbónicos tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarbónicos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua y similares. En general, se puede usar un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes que sean adecuados para la base usada.

Los compuestos de 4-pirimidona 3-sustituída representados por la fórmula (I) antes mencionada, en la que R es el grupo representado por la fórmula (V) se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento explicado a continuación.



(En el esquema anterior, las definiciones de R¹ y R¹⁰ son las mismas que las ya descritas).

La amina representada por la fórmula anterior (VIX) está disponible en el comercio o se puede preparar por una modificación del procedimiento descrito en la bibliografía (*J. Med. Chem.*, 13, 1 (1970), *J. Med. Chem.*, 41, 591 (1998)) o de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

El derivado cloruro (XII) se deja reaccionar con la amina (VIX) o sales de la misma, en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, carbonato sódico, hidrógenocarbonato sódico, carbonato sódico, trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, durante 1 a 100 horas a una temperatura adecuada en el intervalo de 0°C a 200°C en atmósfera de nitrógeno o atmósfera de argón o con aire normal para dar el compuesto (I) deseado.

Los ejemplos de un disolvente para las reacciones incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol, terc-butanol, etilenglicol, propilenglicol; disolventes de tipo éter tales como éter dietílico, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, éter de isopropilo; disolventes hidrocarbónicos tales como benceno, tolueno, xileno; disolventes hidrocarbónicos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano; disolventes polares apróticos tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, triamida hexametilfosfórica, agua y similares. En general, se puede usar un solo disolvente o una mezcla de dos o más disolventes que sean adecuados para la base usada.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra TPK1 e inhiben la actividad de TPK1 en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, suprimiendo la neurotoxicidad del A β y la formación de PHF e inhiben la muerte de células nerviosas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles como un principio activo de un medicamento que permite de forma radical el tratamiento preventivo y/o terapéutico de la enfermedad de Alzheimer. Además, los compuestos de la presente invención también son útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de accidentes cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, derrame cerebral debido angiopatía amiloide cerebral aislada, parálisis supranuclear progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, traumatismo cerebral y de la médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma, diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B y diferentes tumores inducidos por virus.

Como principio activo del medicamento de la presente invención, se puede usar una sustancia que se selecciona del grupo que consiste en el compuesto representado por la fórmula (I) mencionada antes y sales del mismo farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo e hidratos del mismo. La sustancia por si misma se puede administrar como el medicamento de la presente invención, no obstante, es conveniente administrar el medicamento en forma de una composición farmacéutica que comprenda la sustancia mencionada antes como un principio activo y uno o más aditivos farmacéuticos. Como principio activo del medicamento de la presente invención, se pueden usar dos o más de las sustancias mencionadas antes en combinación. La composición farmacéutica anterior se puede complementar con un principio activo de otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades mencionadas.

El tipo de composición farmacéutica no está particularmente limitado, y la composición se puede proporcionar como cualquier formulación para la administración oral o parenteral. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede formular, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración oral tales como gránulos, gránulos finos, polvos, cápsulas duras, cápsulas blandas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones y similares, o en forma de composiciones farmacéuticas para la administración parenteral tales como inyecciones para la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, perfusiones gota a gota, preparaciones transdérmicas, preparaciones transmucosa, gotas nasales, inhalantes, supositorios y similares. Las inyecciones o perfusiones gota a gota se pueden preparar como preparaciones en polvo, tal como en forma de preparaciones liofilizadas, y se pueden usar disolviéndolas justo antes de usar en un medio acuoso adecuado tal como solución salina fisiológica. Las preparaciones de liberación sostenida tales como las recubiertas con un polímero se pueden administrar por vía intracerebral.

Los tipos de aditivos farmacéuticos usados para la fabricación de la composición farmacéutica, las proporciones de contenido de los aditivos farmacéuticos con respecto al principio activo y los procedimientos para preparar la composición farmacéutica, los pueden escoger de forma adecuada los expertos en la técnica. Se pueden usar sustancias inorgánicas u orgánicas, o sustancias sólidas o líquidas como aditivos farmacéuticos. En general, los aditivos farmacéuticos se pueden incorporar en una relación en el intervalo de 1% en peso a 90% en peso basado en el peso de un principio activo.

Los ejemplos de excipientes usados para preparar las composiciones farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, talco, celulosa, dextrina, caolín, carbonato cálcico y similares. Para preparar las composiciones líquidas para la administración oral, se puede usar un diluyente inerte convencional tal como agua o un aceite vegetal. La composición líquida puede contener, además del diluyente inerte, productos auxiliares tales como agentes humectantes, ayudantes de suspensión, edulcorantes, compuestos aromáticos, colorantes y conservantes. La composición líquida se puede cargar en cápsulas hechas de un material absorbible tal como gelatina. Los ejemplos de disolventes o medios de suspensión usados para la preparación de composiciones para la administración parenteral, p. ej., inyecciones, supositorios, incluyen agua, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico, oleato de etilo, lecitina

y similares. Los ejemplos de materiales base usados para los supositorios incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, manteca de cacao emulsionada, lípido láurico, Witepsol.

La dosis y frecuencia de administración del medicamento de la presente invención no están particularmente limitados, y se pueden elegir de forma adecuada dependiendo de condiciones tales como el propósito del tratamiento preventivo y/o terapéutico, el tipo de enfermedad, el peso corporal o edad de un paciente, la gravedad de la enfermedad y similares. En general, una dosis diaria para la administración oral a un adulto puede ser de 0,01 a 1.000 mg (el peso de un principio activo), y la dosis se puede administrar una vez al día o varias veces al día en porciones divididas, o una vez en varios días. Cuando el medicamento se usa como una inyección, las administraciones se pueden realizar preferiblemente de forma continua o intermitente, en una dosis diaria de 0,001 a 100 mg (el peso de un principio activo) a un adulto.

Ejemplos

La presente invención se puede explicar de forma más específica con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos. El número de compuesto en los ejemplos se corresponde con el de la tabla anterior.

Ejemplo 1

Síntesis de 2-mercapto-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

Una solución de 3-oxo-3-(4-piridil)propionato de etilo (29,0 g, 150 mmol), N-metiltiourea (40,6 g, 450 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (22,4 ml, 150 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas y se añadió una solución de ácido metanosulfónico (14,4 g, 150 mmol) en agua (50 ml) después de enfriar con agua helada. El precipitado se lavó con agua, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (23,7 g, 72%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,58 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,72 (dd, J=1,8, 4,5 Hz, 2H), 8,73 (dd, J=1,5, 4,8 Hz, 2H), 12,92 (d ancho, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de 2-cloro-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona

Se añadió oxiclورو de fósforo (26,11 g, 170 mmol) a dimetilformamida (180 ml) y se agitó 20 min. Se añadió 2-mercapto-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (24,15 g, 110 mmol) a la solución y se agitó durante 5 min y después se agitó a 70°C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (630 ml) a la solución enfriada con hielo y el precipitado se recogió por filtración después de agitar 20 minutos. Después de secar, el precipitado se disolvió en agua (400 ml) y el pH se ajustó a 10 con hidróxido sódico acuoso. El precipitado se lavó con agua, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (18,82 g, 77%). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,72 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J=1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,75 (dd, J=1,6, 4,5 Hz, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de 3-metil-2-(2-oxo-2-feniletilamino)-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° A001 en la Tabla-1)

Una solución de clorhidrato de 2-amino-1-fenil-etanona (1,03 g, 6,00 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (0,665 g, 3,00 mmol), 4-dimetilaminopiridina (36,0 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,80 ml, 6,00 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar varias horas, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico a reflujo para dar el compuesto del título (0,556 g, 68%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,41 (s, 3H), 4,90 (d, J=5,1 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,67-7,80 (m, 3H), 7,90 (t, J=5,1 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,47 (dd, J=1,5 Hz, 4,8 Hz, 2H). EM [M⁺H]⁺: 321.

Ejemplo 4

Síntesis de (S)-2-[2-(4-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° B079 en la Tabla-1)

Una solución de clorhidrato de (S)-2-(4-metoxifenil)morfolina (1,02 g, 4,44 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (0,76 g, 3,42 mmol) y trietilamina (1,42 ml, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a reflujo durante varias horas. El precipitado se filtró después de enfriar y el disolvente se separó a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico a reflujo para dar el compuesto del título (1,22 g, 95%).

ES 2 323 576 T3

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,98-3,06 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 6,95 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,49 (d, J=6,0 Hz, 2H), 8,94 (d, J=6,0 Hz, 2H).

5 EM [M⁺H]⁺: 379.

Ejemplo 5

10 *Síntesis de 2-[2,2-dimetil-6-(4-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° B214 en la Tabla-1)*

Una solución de clorhidrato de 2,2-dimetil-6-(4-fluorofenil)morfolina (127 mg, 0,517 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (109 mg, 0,491 mmol) y trietilamina (0,180 ml, 1,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante varias horas, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (166 mg, 81%).

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,86-3,02 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,72 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

EM [M⁺H]⁺: 394.

Ejemplo 6

25 *Síntesis de 2-(3-benzoilpiperidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° C001 en la Tabla-1)*

Una solución de clorhidrato de 3-benzoilpiperidina (109 mg, 0,60 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (118 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 4,00 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) dio el compuesto del título (182 mg, 61%).

Ejemplo 7

40 *Síntesis de 1-(1-metil-6-oxo-4-piridin-4-il-1,6-dihidro-pirimidina-2-il)-piperidina-3-carboxanilida (Compuesto n° C067 en la Tabla-1)*

Una solución de ácido 1-t-butoxicarbonil-3-piperidinacarboxílico (458 mg, 2,00 mmol), hidruro sódico (88 mg, 2,20 mmol, suspensión en aceite al 60%), cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,50 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida (0,20 ml) en diclorometano (16 ml) se agitó a 0°C. Después de agitar durante 30 min, se añadió anilina (0,20 ml, 2,20 mmol) que se trató con n-butil-litio (1,45 ml, 2,30 mmol, 1,59 M en hexano) en tetrahidrofurano (4 ml) a la mezcla de reacción a 0°C. Después de 30 min adicionales, se añadió solución saturada de cloruro amónico y la mezcla de reacción entera se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) dio la 1-t-butoxicarbonilpiperidina-3-carboxanilida (437 mg, 71%).

50 Una solución de 1-t-butoxicarbonil-3-piperidinacarboxanilida (437 mg, 1,43 mmol) y cloruro de hidrógeno (1 ml, 4,00 mmol, acetato de etilo 4 N) se agitó durante varias horas. La filtración del precipitado dio el clorhidrato de la 3-piperidinacarboxanilida (187 mg, 55%).

55 Una solución del clorhidrato de 3-piperidinacarboxanilida (96,0 mg, 0,40 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (66,0 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,50 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción entera se evaporó a vacío y el precipitado se lavó con agua y éter dietílico para dar el compuesto del título (107 mg, 92%).

Ejemplo 8

Síntesis de 2-(2-benzoilmorfolin-4-il)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° C101 en la Tabla-1)

65 Se preparó el reactivo de Grignard por reacción de magnesio (932 mg, 5,93 mmol) con bromobenceno (144 mg, 5,93 mmol) en éter dietílico (20 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. Después de enfriar a 0°C, se añadió una solución de 2-ciano-4-bencil-morfolina (1,00 g, 4,94 mmol) en éter dietílico (2,0 ml) y después se añadió tetrahidrofurano (6,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de descomposición con solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto

ES 2 323 576 T3

se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 3:1 a 2:1) para dar la 2-benzoil-4-bencilmorfolina (608 mg, 44%).

(CDCl₃): 2,20-2,40 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,55 (dd, J=13,0, 27,8 Hz, 2H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,90-4,20 (m, 1H), 4,92 (dd, J=2,6, 9,9 Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 8H), 7,80-8,00 (m, 2H).

Una solución de 2-benzoil-4-bencilmorfolina (600 mg, 2,13 mmol) y éster de 1-clorometilo del ácido clorofórmico (457 mg, 3,20 mmol) en 1,2-dicloroetano (8,0 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml). La solución se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó en acetato de etilo y se filtró para dar el clorhidrato de 2-benzoilmorfolina (323 mg, 67%) en forma de un cristal incoloro.

(DMSO-d₆): 3,00-3,50 (m, 4H), 4,00-4,20 (m, 2H), 5,29 (dd, J=2,6, 10,1 Hz, 1H), 7,50-8,10 (m, 5H), 9,40-9,90 (d ancho, 2H).

Una solución de clorhidrato de 2-benzoilmorfolina (269 mg, 1,17 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (320 mg, 1,41 mmol) y trietilamina (0,49 ml, 3,51 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a reflujo durante varias horas. El precipitado se filtró después de enfriar y el disolvente se separó a vacío. El residuo se lavó con acetato de etilo y éter dietílico a reflujo para dar el compuesto del título (447 mg, cuant.).

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(4-benzoilpiperidin-1-il)-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° D001 en la Tabla-1)

Una solución de clorhidrato de 4-benzoilpiperidina (903 mg, 4,00 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (666 mg, 3,00 mmol) y trietilamina (2,0 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se calentó a reflujo durante varias horas. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (1,00 g, 81%).

Ejemplo 10

Síntesis de 2-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-piridin-4-il-3H-pirimidin-4-ona (Compuesto n° D009 en la Tabla-1)

Una solución de clorhidrato de (4-clorobenzoil)piperidina (55 mg, 0,226 mmol), 2-cloro-3-metil-6-(4-piridil)-pirimidina-4-ona (50 mg, 0,226 mmol) y trietilamina (0,160 ml, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó a 60°C. Después de agitar durante varias horas, se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (76 mg, 86%).

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de la misma forma que los procedimientos descritos antes. Los números de los compuestos en la siguiente tabla corresponden a los mostrados en la tabla descrita antes de compuestos preferidos.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 323 576 T3

TABLA 2

Compuesto nº	RMN ¹ H (Disolvente) δ :	[M+H] ⁺
A002	(CDCl ₃): 3.59(s, 3H), 5.00(dd, J=3.8, 3.8Hz, 2H), 6.19(bris, 1H), 6.50(s, 1H), 7.24-7.37(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.78(d, J=5.1Hz, 2H), 8.04(m, 1H), 8.68(d, J=5.1Hz, 2H).	339
A003	(CDCl ₃): 3.60(s, 3H), 5.02(d, J=3.9Hz, 2H), 6.06(bris, 1H), 6.50(s, 1H), 7.26-7.88(m, 6H), 7.71(d, J=5.4Hz, 2H) .	338
A004	(CDCl ₃): 3.41(s, 3H), 4.89(s, 2H), 6.48(s, 1H), 7.42(m, 2H), 7.70(dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, 2H), 7.92(br, 1H), 8.18(m, 2H), 8.49(dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, 2H).	339
A006	(DMSO): 3.39(s, 3H), 4.88(d, J=5.1Hz, 2H), 6.46(s, 1H), 7.58-8.08(m, 6H), 7.67(m, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 2H).	355
A012	(CDCl ₃): 2.48(s, 3H), 3.60(s, 3H), 5.01(d, J=3.9Hz, 2H), 6.22(bris, 1H), 6.48(s, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.79(dd, J=4.5, 1.8Hz, 2H), 7.86-7.89(m, 2H), 8.67(dd, J=4.5, 1.8Hz, 2H) .	335
B008	(CDCl ₃) : 0.99(s, 9H), 2.89(m, 1H), 3.10-3.65(m, 4H), 3.53(s, 3H), 3.76(m, 1H), 4.04(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.80(d, J = 6.0Hz, 2H), 8.72 (d, J = 6.0Hz, 2H).	328
B009	(CDCl ₃) : 2.74(dd, J = 13.7, 7.4Hz, 1H), 2.87(dd, J = 12.7, 10.4Hz, 1H), 3.02(dd, J = 13.7, 6.2Hz, 1H), 3.24(td, J = 12.2, 3.0Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 3.48(dd, J = 15.1, 1.6Hz, 2H), 3.77(td, J = 11.7, 2.4Hz, 2H), 3.91(m, 1H), 4.03(dd, J = 11.6, 2.0Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 7.24-7.37(m, 5H), 7.71(dd, J = 6.0, 1.5Hz, 2H), 8.70(dd, J = 6.0, 1.5Hz, 2H).	363
B010	(CDCl ₃) : 1.81(m, 1H), 1.93(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.19(td, J = 11.6, 3.1Hz, 1H), 3.44(m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.81(td, J = 11.5, 2.0Hz, 1H), 4.06(dt, J = 10.7, 1.1Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 7.21-7.34(m, 5H), 7.77(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 2H), 8.73(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 2H).	377
B011	(CDCl ₃) : 1.49-1.90(m, 4H), 2.67(d, J = 7.2Hz, 2H), 2.83(dd, J = 12.8, 10.5Hz, 1H), 3.15(td, J = 11.9, 2.8Hz, 1H), 3.45(d, J = 12.8Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.79(dd, J = 11.4, 2.1Hz, 1H), 4.01(dd, J = 11.1, 1.5Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 7.18-7.33(m, 5H), 7.79(dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H), 8.71(dd, J = 4.8, 1.5Hz, 2H).	391

ES 2 323 576 T3

B012	(CDCl ₃) : 3.10-3.33(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.71-4.20(m, 6H), 6.70(s, 1H), 6.89-7.03(m, 3H), 7.24-7.36(m, 2H), 7.80(d, J = 6.0Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.0Hz, 2H).	378
B027	(DMSO-d ₆) : 3.01(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.73(dd, J=13.5, 13.5Hz, 2H), 3.90(dd, J=10.9, 10.9Hz, 1H), 4.07(d, J=11.0Hz, 1H), 4.74(d, J=9.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.30-7.47(m, 5H), 8.40(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.90 (d, J = 6.3Hz, 2H).	349
B028	(DMSO-d ₆) : 3.01(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.73(dd, J=13.4, 13.4Hz, 2H), 3.90(dd, J=11.6, 11.6Hz, 1H), 4.07(d, J=10.1Hz, 1H), 4.74(d, J=9.3Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.30-7.46(m, 5H), 8.43(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.92 (d, J = 6.3Hz, 2H).	349
B029	(DMSO-d ₆) : 3.02(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.74(dd, J=13.4, 13.4Hz, 2H), 3.90(dd, J=11.7, 11.7Hz, 1H), 4.07(d, J=11.2Hz, 1H), 4.74(d, J=9.3Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.30-7.47(m, 5H), 8.44(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.92 (d, J = 6.3Hz, 2H).	349
B030	(DMSO-d ₆) : 3.00(dd, J=12.9, 10.8, 1H), 3.18(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.73(dd, J=12.3, 12.3Hz, 2H), 3.89(dd, J=9.9, 9.9Hz, 1H), 4.07(d, J=11.2Hz, 1H), 4.75(d, J=9.3Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.18-7.24(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 8.40(d, J= 6.6Hz, 2H), 8.90 (d, J = 6.6Hz, 2H).	367
B031	(DMSO-d ₆) : 3.01(dd, J=12.9, 10.8, 1H), 3.18(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.74(dd, J=12.0, 12.0Hz, 2H), 3.91(dd, J=11.7, 11.7Hz, 1H), 4.08(d, J=10.5Hz, 1H), 4.75(d, J=9.3Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 8.38(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.90 (d, J = 6.3Hz, 2H).	367
B032	(DMSO-d ₆) : 3.01(dd, J=12.9, 10.8, 1H), 3.19(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.73(dd, J=11.4, 11.4Hz, 2H), 3.91(dd, J=11.4, 11.4Hz, 1H), 4.08(d, J=11.4Hz, 1H), 4.75(d, J=9.3Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.19-7.26(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 8.36(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.89 (d, J = 6.3Hz, 2H).	367
B033	(DMSO-d ₆) : 3.00(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.73-4.10(m, 4H), 4.77(d, J=9.4Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.13-7.48(m, 4H), 8.38(d, J= 6.0Hz, 2H), 8.89 (d, J = 6.0Hz, 2H).	367
B036	(DMSO-d ₆) : 3.06(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.68-4.11(m, 4H), 5.05(d, J=9.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.22-7.61(m, 4H), 8.40(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.90 (d, J = 6.3Hz, 2H).	367
B037	(DMSO-d ₆) : 3.04(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.66-4.09(m, 4H), 5.04(d, J=9.6Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.20-7.59(m, 4H), 8.39(d, J= 6.0Hz, 2H), 8.88 (d, J = 6.0Hz, 2H).	367

ES 2 323 576 T3

B038	(DMSO-d ₆) : 3.07(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.69-4.10(m, 4H), 5.05(d, J=9.3Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 7.21-7.61(m, 4H), 8.49(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.94 (d, J = 6.3Hz, 2H).	367
B039	(DMSO-d ₆):2.97(dd, J=11.0, 12.6Hz, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.68-3.77(m, 2H), 3.85-3.92(m, 1H), 3.99-4.08(m, 1H), 4.73-4.76(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.42-7.49(m, 4H), 8.47(d, J=5.7Hz, 2H), 8.93(d, J=5.9Hz, 2H).	383
B042	(DMSO-d ₆) : 3.02(dd, J=12.5, 10.9, 1H), 3.19(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.71-4.11(m, 4H), 4.78(d, J=8.9Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.38-7.53(m, 4H), 8.44(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.92 (d, J = 6.3Hz, 2H).	383
B045	(DMSO-d ₆) : 2.93(dd, J=12.8, 10.6, 1H), 3.23(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.69-4.15(m, 4H), 5.06(d, J=9.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.38-7.66(m, 4H), 8.56(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.98 (d, J = 6.3Hz, 2H).	383
B046	(DMSO-d ₆) : 2.89(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.68-4.14(m, 4H), 5.06(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.39-7.64(m, 4H), 8.46(d, J= 5.5Hz, 2H), 8.93 (d, J = 5.5Hz, 2H).	382
B048	□(DMSO-d ₆) : 2.96(1H, dd, J=10.7, 12.7 Hz), 3.12-3.20(1H, m), 3.45(3H, s), 3.66-3.75(2H, m), 3.86-3.93(1H, m), 4.05-4.09(1H, m), 4.75(1H, d, J=8.9 Hz), 6.85(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.4 Hz), 7.58(2H, d, J=8.3 Hz), 7.97(2H, d, J=6.0 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	[M+]=427
B051	(DMSO-d ₆) : 2.94-3.02(1H, m), 3.14-3.22(1H, m), 3.46(3H, s), 3.66-3.77(2H, m), 3.87-3.94(1H, m), 4.04-4.09(1H, m), 4.76(1H, d, J=9.5 Hz), 6.85(1H, s), 7.33-7.38(1H, m), 7.46-7.48(1H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.61-7.70(1H, m), 7.97(2H, d, J=5.7 Hz), 8.68(2H, d, J=5.7 Hz)	427
B054	(DMSO-d ₆) : 2.90(dd, J=12.6, 10.5, 1H), 3.22(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.67-4.15(m, 4H), 4.98(d, J=9.0Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 7.29-7.68(m, 4H), 8.42(d, J=6.3Hz, 2H), 8.90 (d, J=6.3Hz, 2H).	427
B057	(DMSO-d ₆) : 3.00(dd, J=12.6, 10.5, 1H), 3.18(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.69-4.09(m, 4H), 4.70(d, J=9.3Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.20(d, J=7.8Hz, 2H), 7.34(d, J=7.8Hz, 2H), 8.41(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.91(d, J=6.3Hz, 2H).	363
B060	(DMSO-d ₆): 2.33(s, 3H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.15-3.22(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.70-3.77(m, 1H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.05-4.09(m, 1H), 4.69-4.72(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.13-7.28(m, 4H), 8.43(d, J=6.0Hz, 2H), 8.92(d, J=6.3Hz, 2H).	363
B063	(CDCl ₃) : 2.41(s, 3H), 3.08(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.66(m, 1H), 4.00(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.92(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.18-7.29(m, 3H), 7.55(m, 1H), 7.79 (d, J = 5.5Hz, 2H), 8.71 (d, J = 5.5Hz, 2H).	363

B064	(CDCl ₃): 2.41(s, 3H), 3.08(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.52-3.69(m, 2H), 3.60(s, 3H), 4.00(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.92(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.18-7.29(m, 3H), 7.53(m, 1H), 7.79 (d, J= 6.3Hz, 2H), 8.70 (d, J = 6.0Hz, 2H).	362
B066	(DMSO-d ₆): 3.11(dd, J=10.8, 12.8Hz, 1H), 3.24-3.32(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.68-3.75(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 4.10-4.14(m, 1H), 4.96-4.99(m, 1H), 7.11(s, 1H), 7.60(t, J=7.4Hz, 1H), 7.77-7.79(m, 2H), 7.90(d, J=8.0Hz, 1H), 8.48(d, J=6.0Hz, 2H), 8.94(d, J=6.1Hz, 2H).	417
B069	(DMSO-d ₆): 3.04(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.50-4.15(m, 4H), 4.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 7.67(d, J=8.1Hz, 2H), 7.88(d, J=8.1Hz, 2H), 8.35(d, J=6.6Hz, 2H), 8.88(d, J=6.6Hz, 2H).	374
B072	(DMSO-d ₆): 3.02(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.74(d, J=13.2Hz, 2H), 3.82(d, J=12.3Hz, 2H), 3.94(m, 1H), 4.11(d, J=11.1Hz, 1H), 4.83(d, J=9.9Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 7.62(t, J=7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=7.8Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 8.43(d, J=5.7Hz, 2H), 8.92(d, J=5.7Hz, 2H).	374
B073	(DMSO-d ₆): 3.06(m, 1H), 3.12-3.85(m, 6H), 3.94(m, 1H), 4.11(d, J=9.9Hz, 1H), 4.83(d, J=9.0Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.62(m, 1H), 7.83(d, J=7.8Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 8.27(d, J=5.4Hz, 2H), 8.84(d, J=5.4Hz, 2H).	373
B075	(DMSO-d ₆): 3.09(m, 1H), 3.19-3.33(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.69(d, J=12.6Hz, 1H), 3.83(d, J=12.6Hz, 1H), 3.97(m, 1H), 4.12(d, J=11.7Hz, 1H), 5.02(dd, J=2.4Hz, 10.5Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 7.58(m, 1H), 7.73-7.82(m, 2H), 7.90(d, J=7.5Hz, 1H), 7.99(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 8.67(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H).	373
B078	(DMSO-d ₆): 3.01(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.68-3.73(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.88(m, 1H), 4.06(m, 1H), 4.68(d, J=9.6Hz, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 2H), 7.09(s, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 2H), 8.46(d, J= 6.0Hz, 2H), 8.94(d, J=6.0Hz, 2H).	379
B080	(DMSO-d ₆): 2.95-3.03(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.67-3.71(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.82-3.90(m, 1H), 4.02-4.05(m, 1H), 4.64-4.67(m, 1H), 6.92(d, J=8.5Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 2H), 8.49(d, J=6.2Hz, 2H), 8.96(d, J=6.0Hz, 2H).	379
B081	(DMSO-d ₆): 3.02(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.70-3.75(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.90(m, 1H), 4.08(m, 1H), 4.73(d, J=9.6Hz, 1H), 6.89-7.04(m, 3H), 7.10(s, 1H), 7.31(m, 1H), 8.47(d, J= 5.7Hz, 2H), 8.94(d, J=5.7Hz, 2H).	379

ES 2 323 576 T3

5	B082	(DMSO-d ₆): 2.99-3.06(m, 1H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.48(s, 3H), 3.70-3.74(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.07-4.10(m, 1H), 4.71-4.74(m, 1H), 6.89-6.92(m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.06(m, 2H), 7.31(t, J=7.8Hz, 1H), 8.45(d, J=5.9Hz, 2H), 8.93(d, J=5.9Hz, 2H).	378
10	B084	(DMSO-d ₆): 2.82(dd, J=10.2, 12.8Hz, 1H), 3.17-3.26(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.68-3.72(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.83-3.94(m, 2H), 4.09-4.13(m, 1H), 5.00-5.03(m, 1H), 6.98-7.07(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.45(d, J=7.4Hz, 1H), 8.59(d, J=6.4Hz, 2H), 9.00(d, J=6.4Hz, 2H).	379
15	B085	(CDCl ₃) : 2.83(1H,dd,J=10.2,12.9Hz),3.3-3.4(1H,m),3.5-3.6(1H,m),3.62(3H,s),3.8-3.9(1H,m),3.86(3H,m),4.0-4.1(1H,m),4.2-4.3(1H,m),5.08(1H,dd,J=2.1,10.2Hz),6.69(1H,s),7.0-7.1(1H,m),7.2-7.3(1H,m),7.53(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),7.82(1H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.71(2H,dd,1.5,4.5Hz)	379
20	B087	(DMSO-d ₆): 1.30(3H, t, J=6.8 Hz), 2.75(1H, dd, J=10.6, 12.5 Hz), 3.17-3.25(1H, m), 3.48(3H, s), 3.66-3.71(1H, m), 3.77-3.81(1H, m), 3.89-3.96(1H, m), 4.01-4.13(3H, m), 4.96(1H, d, J=9.3 Hz), 6.84(1H, s), 6.95-7.03(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.42-7.44(1H, m), 7.98(2H, d, J=5.1 Hz), 8.68(2H, d, J=5.3 Hz)	393
25	B088	(CDCl ₃) : 2.90(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.69(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.24(m, 1H), 5.05(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.26-7.40(m, 3H), 7.68(m, 1H), 7.80 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.0Hz, 2H).	433
30	B089	(CDCl ₃) : 2.80(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.53-3.73(m, 2H), 3.60(s, 3H), 4.05(m, 1H), 4.21-4.58(m, 3H), 5.08(m, 1H), 6.70(s, 1H), 6.86(d, 1H, J=8.2Hz), 7.14(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.80 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.0Hz, 2H).	447
35	B090	(DMSO-d ₆): 2.82(dd, J=10.2, 12.8Hz, 1H), 3.19-3.26(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.67-3.71(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.81-3.94(m, 2H), 4.09-4.12(m, 1H), 4.98-5.01(m, 1H), 7.05-7.23(m, 4H), 8.51(d, J=5.4Hz, 2H),8.96(d, J=6.4Hz, 2H).	397
40	B091	(DMSO-d ₆) : 2.81(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.56-3.91(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.08(m, 1H), 4.95(d, J=9.3Hz, 1H), 6.78-6.98(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.43(m, 1H), 8.49(d, J=5.4Hz, 2H), 8.94(d, J=5.4Hz, 2H).	397
45	B092	(DMSO-d ₆): 2.94-3.01(1H, m), 3.13-3.20(1H, m), 3.46(3H, s), 3.67-3.78(2H, m), 3.88-3.95(1H, m), 4.07-4.10(1H, m), 4.79(1H, d, J=9.8 Hz), 6.86(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.3 Hz), 7.65-7.72(2H, m), 7.98(2H, d, J=5.7 Hz), 8.68(2H, d, J=5.5 Hz)	417

ES 2 323 576 T3

B093	(DMSO-d ₆): 2.78(1H, dd, J=10.3, 12.7 Hz), 3.16-3.24(1H, m), 3.46(3H, s), 3.62-3.66(1H, m), 3.71(3H, s), 3.78(3H, s), 3.83-4.11(2H, m), 4.97(1H, d, J=9.0 Hz), 6.84(1H, s), 6.85-6.88(1H, m), 6.95-7.00(2H, m), 7.99(2H, d, J=5.6 Hz), 8.69(2H, d, J=5.9 Hz)	409
B094	(DMSO-d ₆): 2.78-2.86(m, 1H), 3.17-3.25(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.66-3.93(m, 3H), 3.72(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.09-4.13(m, 1H), 4.96-4.99(m, 1H), 6.85-7.09(m, 4H), 8.48(d, J=5.4Hz, 2H), 8.94(d, J=6.0Hz, 2H).	408
B096	(CDCl ₃): 3.07(t, J = 10.6Hz, 1H), 3.29(td, J = 10.3, 3.2Hz, 1H), 3.53(d, J = 12.2Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 3.68(dt, J = 13.1, 1.1Hz, 1H), 3.96(td, J = 11.9, 2.3Hz, 1H), 4.19(dd, J = 13.9, 2.3Hz, 1H), 4.75(dd, J = 10.4, 1.1Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.80(tt, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 6.96(dd, J = 6.0, 2.3Hz, 2H), 7.79(dd, J = 4.6, 1.6Hz, 2H), 8.73(dd, J = 4.5, 1.6Hz, 2H).	385
B097	(CDCl ₃): 2.78(dd, J = 12.8, 10.4Hz, 1H), 3.32(td, J = 12.2, 3.2Hz, 1H), 3.54(d, J = 12.5Hz, 1H), 3.62(s, 3H), 3.82(dt, J = 12.9, 1.9Hz, 1H), 4.02(td, J = 11.8, 2.3Hz, 1H), 4.23(dd, J = 11.6, 2.2Hz, 1H), 5.02(dd, J = 10.3, 1.9Hz, 2H), 6.71(s, 1H), 7.24(dd, J = 6.9, 2.8Hz, 1H), 7.50(dd, J = 11.2, 8.4Hz, 1H), 7.80(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 2H), 8.70(dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H).	419
B098	(CDCl ₃): 2.78(dd, J = 12.8, 10.4Hz, 1H), 3.32(td, J = 12.2, 3.2Hz, 1H), 3.54(d, J = 12.5Hz, 1H), 3.62(s, 3H), 3.82(dt, J = 12.9, 1.9Hz, 1H), 4.02(td, J = 11.8, 2.3Hz, 1H), 4.23(dd, J = 11.6, 2.2Hz, 1H), 5.02(dd, J = 10.3, 1.9Hz, 2H), 6.71(s, 1H), 7.24(dd, J = 6.9, 2.8Hz, 1H), 7.50(dd, J = 11.2, 8.4Hz, 1H), 7.80(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 2H), 8.70(dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H).	418
B100	(DMSO-d ₆): 2.90(dd, J=10.5Hz, 12.9Hz, 1H), 3.23(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.70(d, J=13.2Hz, 1H), 3.85(d, J=12.9Hz, 1H), 3.95(m, 1H), 4.12(d, J=9.6Hz, 1H), 4.96(d, J=8.7Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.60-7.70(m, 2H), 8.50(d, J=6.3Hz, 2H), 8.95(d, J=6.6Hz, 2H).	446
B101	(DMSO-d ₆): 3.07(dd, J=12.8, 10.6, 1H), 3.24(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.67-4.09(m, 4H), 5.01(d, J=9.4Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.17(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.61(m, 1H), 8.41(d, J= 6.3Hz, 2H), 8.90(d, J=6.3Hz, 2H).	384
B102	(DMSO-d ₆): 3.22(t, J=14.4Hz, 1H), 3.58(d, J=19.5Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.26-4.04(m, 4H), 5.29(d, J=9.0Hz, 1H), 6.67(d, J=8.4Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 7.27(t, J=8.4Hz, 1H), 8.44(d, J=5.7Hz, 2H), 8.92(d, J=5.7Hz, 2H).	408
B103	(DMSO-d ₆): 3.22(1H, t, J=14.4Hz), 3.58(1H, d, J=19.5Hz), 3.77(3H, s), 3.26-4.04(4H, m), 5.29(1H, d, J=9.0Hz), 6.67(2H, d, J=8.4Hz), 7.02(1H, s), 7.27(1H, t, J=8.4Hz), 8.44(2H, d, J=5.7Hz), 8.92(2H, d, J=5.7Hz).	409

ES 2 323 576 T3

B104	d(DMSO-d ₆): 3.22(1H, t, J=14.4Hz), 3.58(1H, d, J=19.5Hz), 3.77(3H, s), 3.26-4.04(4H, m), 5.29(1H, d, J=9.0Hz), 6.67(2H, d, J=8.4Hz), 7.02(1H, s), 7.27(1H, t, J=8.4Hz), 8.44(2H, d, J=5.7Hz), 8.92(2H, d, J=5.7Hz).	409
B105	(DMSO-d ₆): 3.44-3.63(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.81(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.21(m, 1H), 5.55(dd, J=2.7Hz, 11.1Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 7.20(t, J=7.5Hz, 1H), 7.35(d, J=7.5Hz, 2H), 7.82(d, J=4.5Hz, 2H), 8.70(d, J=4.5Hz, 2H).	416
B106	(CDCl ₃): 3.44-3.55(3H, m), 3.59(3H, s), 3.82(1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.98(1H, m), 4.20(1H, m), 5.55(1H, dd, J=10.8, 2.7Hz), 6.70(1H, s), 7.18-7.38(3H, m), 7.82(2H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.71(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz).	417
B107	(CDCl ₃): 3.44-3.55(3H, m), 3.59(3H, s), 3.82(1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.98(1H, m), 4.20(1H, m), 5.55(1H, dd, J=10.8, 2.7Hz), 6.70(1H, s), 7.18-7.38(3H, m), 7.82(2H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.71(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz).	417
B108	(DMSO-d ₆): 3.03(t, J=12.6Hz, 1H), 3.20(t, J=11.1Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 3.70-3.78(m, 2H), 3.90(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.73(d, J=10.2Hz), 7.03(m, 1H), 7.06(s, 1H), 7.18-7.25(m, 2H), 8.40(d, J=5.7Hz, 2H), 8.90(d, J=5.7Hz, 2H).	396
B109	(CDCl ₃): 3.42-3.52(2H, m), 3.57(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 3.67(1H, m), 4.13(1H, m), 5.24(1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 6.70(1H, s), 6.95(2H, m), 7.32(1H, m), 7.82(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz), 8.72(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz).	410
B110	(CDCl ₃): 3.42-3.52(2H, m), 3.57(3H, s), 3.63-3.66(2H, m), 3.67(1H, m), 4.13(1H, m), 5.24(1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 6.70(1H, s), 6.95(2H, m), 7.32(1H, m), 7.82(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz), 8.72(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz).	385
B112	(CDCl ₃): 1.74-1.79(m, 4H), 2.50-2.53(m, 4H), 3.13(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.51-3.68(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.67(s, 2H), 4.00(m, 1H), 4.18(m, 1H), 4.72(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.33-7.44(m, 4H), 7.80 (dd, J= 4.8, 1.2Hz, 2H), 8.71(dd, J = 4.8, 1.2Hz, 2H).	432
B113	(CDCl ₃): 1.80-1.82(4H, m), 2.56-5.58(4H, m), 3.12(1H, dd, J=13.2, 10.8Hz), 3.32(1H, m), 3.54(1H, m), 3.58(3H, s), 3.64(1H, m), 3.68(2H, s), 3.98- 4.21(2H, m), 4.73(1H, dd, J=10.5, 2.1Hz), 6.69(1H, s), 7.35-7.42(4H, m), 7.79(2H, d, J=4.5, 1.5Hz), 8.71(2H, d, J=4.5, 1.5Hz).	431
B115	(D ₂ O): 1.24-1.39(1H, m), 1.46-1.67(3H, m), 1.75-1.80(2H, m), 2.76-2.86(2H, m), 3.14-3.34(4H, m), 3.44(3H, s), 3.66-3.72(2H, m), 3.91-4.06(2H, m), 4.16(2H, s), 4.79(1H, d, J=10.4 Hz), 6.83(1H, s), 7.35-7.47(4H, m), 8.44(2H, d, J=6.5 Hz), 8.72(2H, d, J=6.6 Hz)	446

ES 2 323 576 T3

B116	(D ₂ O): 1.81-1.96(2H, m), 2.00-2.16(2H, m), 3.03-3.15(2H, m), 3.19-3.31(2H, m), 3.39-3.47(2H, m), 3.50(3H, s), 3.70-3.78(2H, m), 3.95-4.11(2H, m), 4.31(2H, s), 4.85(2H, d, J=10.3Hz), 6.89(1H, s), 7.41-7.56(4H, m), 8.49(2H, d, J=6.0 Hz), 8.77(2H, d, J=6.7 Hz)	432
B117	(D ₂ O): 2.74(6H, s), 3.17-3.34(2H, m), 3.48(3H, s), 3.68-3.76(2H, m), 3.97-4.09(2H, m), 4.23(2H, s), 4.83(1H, d, J=9.9 Hz), 6.87(1H, s), 7.39-7.52(4H, m), 8.46(2H, d, J=7.1 Hz), 8.75(2H, d, J=6.6 Hz)	406
B118	(D ₂ O): 3.11-3.25(4H, m), 3.31-3.36(2H, m), 3.48(3H, s), 3.62-3.76(4H, m), 3.98-4.06(4H, m), 4.30(2H, s), 4.83(1H, d, J=8.9 Hz), 6.87(1H, s), 7.41-7.52(4H, m), 8.47(2H, d, J=6.8 Hz), 8.76(2H, d, J=6.6 Hz)	448
B119	(CDCl ₃): 1.61-1.78(4H, m), 2.34-2.48(4H, m), 3.06(1H, dd, J=10.5, 12.9 Hz), 3.24-3.28(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.54(3H, s), 3.68-3.81(2H, m), 3.98-4.02(1H, m), 4.03-4.20(2H, m), 5.05(1H, dd, J=2.1, 10.2 Hz), 6.68(1H, s), 7.25-7.26(2H, m), 7.32-7.36(1H, m), 7.57-7.60(1H, m), 7.81(2H, d, J=6.3 Hz), 8.72(2H, d, J=6.0 Hz)	431
B120	(CDCl ₃) :1.31(3H,d,J=6.0Hz),1.37(3H,d,J=6.1Hz),2.76(1H,dd,J=10.1,12.6Hz),3.3-3.5(1H,m),3.5-3.7(1H,m),3.63(3H,s),3.7-3.8(1H,m),4.0-4.2(1H,m),4.2-4.3(1H,m),4.6-4.7(1H,m),5.02(1H,dd,J=2.0,10.1Hz),6.68(1H,s),6.88(1H,d,J=8.3Hz),6.98(1H,t,J=7.4Hz),7.2-7.3(1H,m),7.52(1H,dd,J=1.6,7.6Hz),7.81(1H,dd,J=1.6,4.5 Hz),8.71(2H,dd,1.5,4.5Hz)	407
B122	(CDCl ₃) :1.34(6H,d,J=6.0Hz),3.13(1H,dd,J=10.8,12.9Hz),3.2-3.4(1H,m),3.5-3.7(2H,m),3.57(3H,s),3.9-4.0(1H,m),4.1-4.2(1H,m),4.5-4.6(1H,m),4.66(1H,dd,J=2.1,10.5Hz),6.69(1H,s),6.9-7.0(2H,m),7.3-7.4(2H,m),7.79(2H,dd,J=1.8,4.5Hz),8.71(2H,dd,J=1.8,4.5Hz).	407
B126	(CDCl ₃) :0.3-0.4(2H,m),0.6-0.7(2H,m),1.2-1.3(1H,m),2.79(1H,d,J=10.2,12.9Hz),3.3-3.5(1H,m),3.6-3.7(1H,m),3.65(3H,s),3.7-4.0(3H,m),4.0-4.1(1H,m),4.2-4.3(1H,m),5.09(1H,dd,J=2.1,10.2Hz),6.68(1H,s),6.84(2H,d,J=8.1Hz),7.03(2H,t,J=7.5Hz),7.2-7.3(1H,m),7.53(1H,dd,J=1.5,7.5Hz),7.81(1H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.71(2H,dd,1.5,4.5Hz)	419
B128	(CDCl ₃) :0.3-0.4(2H,m),0.6-0.7(2H,m),1.2-1.3(1H,m),3.12(1H,d,J=10.8,12.9Hz),3.2-3.4(1H,m),3.5-3.7(2H,m),3.57(3H,s),3.82(2H,d,J=6.9Hz),3.9-4.0(1H,m),4.1-4.2(1H,m),4.67(1H,dd,J=2.4,10.8Hz),6.69(1H,s),6.93(2H,d,J=8.7Hz),7.32(2H,d,J=8.7Hz),7.79(2H,dd,J=1.8,4.8Hz),8.71(2H,dd,J=1.8,4.8Hz).	419

ES 2 323 576 T3

B130	(DMSO-d ₆): 2.98(1H, dd, J=12.6, 14.4 Hz), 3.18-3.24(1H, m), 3.22(3H, s), 3.46(3H, s), 3.69(1H, d, J=12.3 Hz), 3.81(1H, d, J=12.9 Hz), 3.89-3.96(1H, m), 4.10(1H, d, J=10.5 Hz), 4.89(1H, d, J=9.0 Hz), 6.83(1H, s), 7.67(1H, t, J=7.8 Hz), 7.80(1H, d, J=7.5 Hz), 7.88(1H, d, J=6.9 Hz), 7.96(2H, d, J=5.1 Hz), 8.00(1H, s), 8.67(2H, d, J=5.1 Hz)	427
B140	(CDCl ₃): 2.0-2.1(4H, m), 3.16(1H, dd, J=10.7, 12.8 Hz), 3.2-3.4(5H, m), 3.5-3.7(2H, m), 3.56(3H, s), 3.9-4.0(1H, m), 4.1-4.2(1H, m), 4.61(1H, dd, J=2.1, 10.7 Hz), 6.57(2H, d, J=8.4 Hz), 6.69(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.7 Hz), 7.80(2H, dd, J=1.4, 4.6 Hz), 8.71(2H, dd, J=1.4, 4.6 Hz)	418
B143	(CDCl ₃): 3.18(1H, dd, J=12.3, 10.1 Hz), 3.35(1H, m), 3.59(1H, m), 3.60(3H, s), 3.72(1H, m), 3.98-4.23(2H, m), 4.79(1H, d, J=10.5), 6.70(1H, s), 7.35-7.65(9H, m), 7.80(2H, d, J=5.7 Hz), 8.72(2H, d, J=5.7 Hz).	425
B184	(DMSO-d ₆): 1.99-2.06(2H, m), 2.82-2.89(4H, m), 2.98(1H, dd, J=10.7, 12.9 Hz), 3.11-3.22(1H, m), 3.45(3H, s), 3.65-3.70(2H, m), 3.84-3.92(1H, m), 4.01-4.06(1H, m), 4.79(1H, d, J=8.7 Hz), 6.83(1H, s), 7.17-7.23(2H, m), 7.29-7.32(1H, m), 7.96(2H, d, J=6.2 Hz), 8.66(2H, d, J=6.0 Hz)	389
B185	(DMSO-d ₆): 3.07(1H, dd, J=10.9, 12.3 Hz), 3.18-3.27(1H, m), 3.49(3H, s), 3.70-3.74(1H, m), 3.81-3.86(1H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.11-4.15(1H, m), 4.93(1H, d, J=9.5 Hz), 6.86(1H, s), 7.51-7.56(2H, m), 7.59-7.62(1H, m), 7.91-7.99(6H, m), 8.68(2H, d, J=5.0 Hz)	399
B186	(CDCl ₃): 3.21(1H, dd, J=10.5, 13.2 Hz), 3.31-3.41(1H, m), 3.54-3.67(1H, m), 3.61(3H, s), 3.74-3.78(1H, m), 4.01-4.10(1H, m), 4.23-4.28(1H, m), 4.92(1H, dd, J=2.1, 10.5 Hz), 6.71(1H, s), 7.50-7.54(3H, m), 7.80(2H, d, J=6.0 Hz), 7.82-7.91(4H, m), 8.71(2H, d, J=6.0 Hz)	398
B187	(DMSO-d ₆): 3.18(dd, J=10.5, 12.9 Hz, 1H), 3.31-3.38(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.75-3.79(m, 1H), 4.00-4.18(m, 3H), 5.52-5.55(m, 1H), 7.03(s, 1H), 7.51-8.30(m, 7H), 8.42(d, J=6.0 Hz, 2H), 8.92(d, J=5.4 Hz, 2H).	399
B188	(CDCl ₃): 3.09-3.33(4H, m), 3.53-3.64(2H, m), 3.57(3H, s), 3.95-4.02(1H, m), 4.13-4.20(1H, m), 4.58(2H, d, J=8.7 Hz), 4.65(1H, dd, J=2.1, 10.8 Hz), 6.70(1H, s), 6.78-6.81(1H, m), 7.13-7.16(1H, m), 7.25-7.30(1H, m), 7.80(2H, d, J=6.0 Hz), 8.71(2H, d, J=6.0 Hz)	390
B189	(DMSO-d ₆): 3.07-3.27(m, 2H), 3.48(s, 3H), 3.77(d, J=13.2 Hz, 1H), 3.93-4.02(m, 2H), 4.13(d, J=10.2 Hz, 1H), 5.03(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 8.05(m, 1H), 8.55(d, J=6.3 Hz, 2H), 8.61(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.90(d, J=5.4 Hz, 2H), 8.97(d, J=5.4 Hz, 2H).	388

B190	(DMSO-d ₆): 3.09-3.23(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.68(d, J=12.6Hz, 1H), 3.87-3.94(m, 2H), 4.03(d, J=11.8Hz, 1H), 5.05(D, J=8.4Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.17(d, J=3.3Hz, 1H), 7.53(d, J=5.1Hz, 1H), 8.44(d, J=6.4Hz, 2H), 8.93(d, J=6.4Hz, 2H).	354
B191	(DMSO-d ₆): 3.03-3.22(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.69-4.04(m, 4H), 4.80(d, J=10.4Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 7.19(m, 1H), 7.52-7.55(m, 2H), 8.39(d, J=5.4Hz, 2H), 8.90(d, J=5.4Hz, 2H).	354
B194	(DMSO-d ₆): 3.18(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.73-4.17(m, 5H), 5.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.82(d, J=7.8Hz, 1H), 8.20(t, J=7.8Hz, 1H), 8.57(d, J=6.6Hz, 2H), 8.72(d, J=4.5Hz, 1H), 8.98(d, J=6.6Hz, 2H).	349
B195	(DMSO-d ₆): 3.07-3.27(m, 2H), 3.48(s, 3H), 3.77(d, J=13.2Hz, 1H), 3.93-4.02(m, 2H), 4.13(d, J=10.2Hz, 1H), 5.03(d, J=8.7Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 8.05(m, 1H), 8.55(d, J=6.3Hz, 2H), 8.61(d, J=8.1Hz, 1H), 8.90(d, J=5.4Hz, 1H), 8.90(d, J=5.4Hz, 1H), 8.97(d, J=6.3Hz, 2H).	349
B200	(DMSO-d ₆): 3.30(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.88(m, 2H), 4.01(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.22-7.42(m, 10H), 8.46(d, J=6.4Hz, 2H), 8.93(d, J=6.3Hz, 2H).	425
B202	(DMSO-d ₆): 1.60-2.00(m, 3H), 2.62-2.76(m, 3H), 3.18-3.29(m, 2H), 3.48(s, 3H), 3.68-3.83(m, 3H), 4.10-4.17(m, 1H), 7.03(s, 1H), 7.10-7.24(m, 3H), 7.63-7.66(m, 1H), 8.38(d, J=6.1Hz, 2H), 8.89(d, J=6.0Hz, 2H).	388
B203	(CDCl ₃): 2.20-2.40(m, 1H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.80-3.00(m, 1H), 3.00-3.20(m, 1H), 3.29-3.50(m, 4H), 3.59(s, 3H), 4.03-3.20(m, 2H), 6.70(s, 1H), 7.27-7.36(m, 3H), 7.49-7.51(m, 1H), 7.78(dd, J=1.5, 4.8Hz, 2H), 8.70(dd, J=1.8, 4.5Hz, 2H).	374
B205	(DMSO-d ₆): 1.30(s, 3H), 1.44(s, 3H), 2.80-2.95(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.63-3.80(m, 2H), 5.07(m, 1H), 7.03(s, 1H), 7.30-7.48(m, 5H), 8.35(br s, 2H), 8.89 (br s, 2H).	377
B217	(CDCl ₃): 1.39(s, 3H), 1.52(s, 3H), 2.89-3.03(m, 2H), 3.39(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.63(m, 1H), 3.82(s, 3H), 5.00(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.93(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.79 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.71 (d, J = 6.0Hz, 2H).	407
B219	2.97(1H, dd, J=10.5, 12.9 Hz), 3.30-3.39(1H, m), 3.53-3.66(1H, m), 3.60(3H, s), 3.75-3.89(1H, m), 3.82(3H, s), 3.95-4.03(1H, m), 4.18-4.23(1H, m), 5.07(1H, d, J=9.6 Hz), 6.71(1H, s), 6.79-6.85(1H, m), 6.97-7.04(1H, m), 7.07-7.10(1H, m), 7.82(2H, d, J=6.0 Hz), 8.72(2H, d, J=6.0 Hz) (CDCl ₃)	396

ES 2 323 576 T3

B220	2.79(1H, dd, J=10.1, 12.7 Hz), 3.29-3.38(1H, m), 3.54-3.59(1H, m), 3.61(3H, s), 3.79-3.83(1H, m), 3.84(3H, s), 3.94-3.99(1H, m), 4.19-4.23(1H, m), 5.02(1H, dd, J=2.1, 10.1 Hz), 6.69(1H, s), 6.77(1H, d, J=8.8 Hz), 7.40(1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 7.66(1H, d, J=2.3 Hz), 7.82(2H, d, J=6.1 Hz), 8.71(2H, d, J=6.1 Hz) (CDCl ₃)	457
B221	(DMSO-d ₆): 1.40-1.60(m, 1H), 1.80-2.20(m, 2H), 2.60-3.00(m, 5H), 3.00-3.20(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.50-3.70(m, 2H), 3.73(d, J=11.4Hz, 1H), 3.81(d, J=12.6Hz, 1H), 3.98(d, J=12.3Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.02-7.10(m, 4H), 8.38(dm, J=6.6Hz, 2H), 8.88-8.92(m, 2H).	402
B225	(CDCl ₃) :3.3-3.5(2H,m),3.63(3H,s),3.5-3.7(1H,m),4.0-4.2(2H,m),4.2-4.3(1H,m),5.20(1H,dd,J=2.7,9.8Hz),6.73(1H,s),7.4-7.6(2H,m),7.80(1H,d,J=6.3Hz),7.94(1H,d,J=7.9Hz),8.03(1H,d,J=8.0Hz),8.71(1H,d,J=6.3Hz)	406
B234	(DMSO-d ₆); 3.01(m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.89(m, 1H), 4.05(d, J=12.0Hz, 1H), 4.65(d, J=8.7Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 6.89-6.96(m, 2H), 7.01(s, 2H), 8.34(d, J=6.6Hz, 2H), 8.87(d, J=6.6Hz, 2H).	393
B235	(DMSO-d ₆); 2.99(dd, J=10.8Hz, 12.9Hz, 1H), 3.12(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.69(d, J=12.9, 2H), 3.87(m, 1H), 4.04(d, J=11.7Hz, 1H), 4.24(s, 4H), 4.62(d, J=9.0Hz, 1H), 6.83-6.94(m, 3H), 7.05(s, 1H), 8.41(d, J=6.6Hz, 2H), 8.91(d, J=6.6Hz, 2H).	407
B236	(DMSO-d ₆); 3.04(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.69-4.09(m, 6H), 3.75(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.67(d, J=9.0Hz, 1H), 6.93-7.05(m, 4H), 8.38(d, J=6.3Hz, 2H), 8.89(d, J=6.3Hz, 2H).	409
B237	(DMSO-d ₆) :2.5-2.6(1H, m), 2.9-3.2(6H, m), 3.44(3H, s), 3.4-3.8(4H, s), 3.9-4.0(1H, m), 6.99(1H, s), 7.1-7.2(2H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.88(1H, d, J=6.9 Hz), 8.31(2H, d, J=6.3 Hz), 8.00(1H, s), 8.88(2H, d, J=6.5 Hz)	389
B238	(DMSO) :3.05(1H, dd, J=10.8, 12.8 Hz), 3.15-3.26(1H, m), 3.45(3H, s), 3.65(1H, d, J=13.4 Hz), 3.73-3.91(2H, m), 3.79(3H, s), 4.05(1H, d, J=13.6 Hz), 4.95(1H, d, J=8.9 Hz), 6.82-6.89(3H, m), 7.43-7.49(1H, m), 7.98(2H, d, J=5.9 Hz), 8.68(2H, d, J=5.8 Hz)	397
B239	(DMSO) :2.88(1H, dd, J=10.2, 13.0 Hz), 3.19-3.27(1H, m), 3.47(3H, s), 3.66(1H, d, J=13.4 Hz), 3.85(1H, d, J=13.4 Hz), 3.93(1H, t, J=11.6 Hz), 4.11(1H, d, J=9.6 Hz), 5.03(1H, d, J=8.5 Hz), 6.84(1H, s), 7.50-7.54(1H, m), 7.63-7.67(2H, m), 7.97(2H, d, J=6.0 Hz), 8.67(2H, d, J=5.9 Hz)	417
B240	(CDCl ₃): 3.00(1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.21-3.41(3H, m), 3.55(1H, m), 3.59(3H, s), 3.83-4.21(3H, m), 4.61(2H, m), 4.95(1H, d, J=8.4Hz), 6.69(1H, s), 6.91(1H, m), 7.16-7.31(2H, m), 7.84(2H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.71(2H, dd, J=4.5, 1.5Hz).	391

ES 2 323 576 T3

B241	(DMSO-d ₆) :2.80(1H,dd,J=10.2,12.9Hz),3.1-3.3(1H,m),3.46(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.7-3.9(2H,m),4.0-4.1(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.5-6.6(2H,m),6.82(1H,s),7.3-7.4(1H,m),7.79(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).	409
B242	(DMSO-d ₆) :2.80(1H,dd,J=10.2,12.9Hz),3.1-3.3(1H,m),3.46(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.7-3.9(2H,m),4.0-4.1(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.5-6.6(2H,m),6.82(1H,s),7.3-7.4(1H,m),7.79(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).	409
B243	(DMSO-d ₆) :2.7-2.9(1H,m),3.1-3.3(1H,m),3.46(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.89(3H,s),3.90(3H,s),3.7-3.9(2H,m),4.0-4.1(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.80(1H,s),6.83(1H,s),7.51(1H,s),7.9-8.0(2H,m),8.6-8.7(2H,m)	488
B244	(DMSO-d ₆) :2.80(1H,dd,J=10.2,12.9Hz),3.1-3.3(1H,m),3.46(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.7-3.9(2H,m),4.0-4.1(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.5-6.6(2H,m),6.82(1H,s),7.3-7.4(1H,m),7.79(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.69(2H,dd,J=1.5,4.5Hz).	409
B245	(CDCl ₃): 2.80(1H, dd, J=12.6, 10.4Hz), 3.33(1H, m), 3.55(1H, m), 3.62(3H, s), 3.77(1H, m), 3.85(3H, s), 4.01(1H, m), 4.21(1H, m), 5.02(1H, d, J=9.6Hz), 6.61-6.75(3H, m), 7.48(1H, m), 7.82(2H, d, J=5.7Hz), 8.71(2H, d, J=5.7Hz).	397
B246	(CDCl ₃):3.18(1H, dd, J=12.3, 10.1Hz), 3.35(1H, m), 3.59(1H, m), 3.60(3H, s), 3.72(1H, m), 3.98- 4.23(2H, m), 4.79(1H, d, J=10.5), 6.71(1H, s), 7.36-7.66(9H, m), 7.80(2H, d, J=5.7Hz), 8.72(2H, d, J=5.7Hz).	425
B247	(CDCl ₃): 0.32-0.34(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 1.22(1H, m), 2.76(1H, dd, J=12.6, 10.2Hz), 3.37(1H, m), 3.60-4.25(7H, m), 3.65(3H, s), 5.02(1H, d, J=9.3Hz), 6.54-6.72(3H, m), 7.47(1H, dd, J=8.1, 7.2Hz), 7.81(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz).	437
B248	(CDCl ₃): 1.33(3H, d, J=6.0Hz), 1.38(3H, d, J=6.0Hz), 2.72(1H, dd, J=12.6, 10.2Hz), 3.35(1H, m), 3.57-3.72(5H, m), 4.03-4.25(2H, m), 4.57(1H, m), 4.95(1H, d, J=8.7Hz), 6.58-6.71(3H, m), 7.46(1H, dd, J=8.4, 7.2Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz).	425
B249	(DMSO) :2.98(1H, dd, J=10.5, 13.0 Hz), 3.18-3.30(1H, m), 3.47(3H, s), 3.66(1H, d, J=12.5 Hz), 3.80(1H, d, J=13.0 Hz), 3.84(3H, s), 3.92(1H, dd, J=9.5, 11.7 Hz), 4.18(1H, d, J=11.7 Hz), 5.01(1H, dd, J=2.0, 10.4 Hz), 6.84(1H, s), 7.50(1H, d, J=2.6 Hz), 7.67(1H, d, J=2.7 Hz), 7.99(2H, d, J=6.2 Hz), 8.69(2H, d, J=6.1 Hz)	447
B250	(DMSO) :3.01(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.14-3.18(1H, m), 3.46(3H, s), 3.66-3.76(2H, m), 3.86-3.93(1H, m), 4.06(1H, d, J=11.7 Hz), 4.74(1H, d, J=8.7 Hz), 6.84(1H, s), 6.98-7.04(4H, m), 7.11-7.18(1H, m), 7.37-7.48(4H, m), 7.97(2H, d, J=6.3 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	441

ES 2 323 576 T3

B251	(CDCl ₃): 3.06(1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.42(1H, m), 3.60(1H, m), 3.67(3H, s), 4.07-4.32(3H, m), 5.38(1H, d, J=10.2Hz), 6.73(1H, s), 7.45-7.61(2H, m), 7.82(1H, d, J=9.0Hz), 7.89(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(2H, d, J=6.0Hz).	391
B252	(CDCl ₃) :3.3-3.7(4H,m),3.58(3H,s),3.96(1H,t,J=11.7Hz),4.17(1H,dd,J=4.5,8.3Hz),6.70(1H,s),7.0-7.1(1H,m),7.2-7.4(2H,m),7.82(2H,d,J=5.7Hz),8.71(2H,d,J=5.6Hz)	401
B253	(CDCl ₃) :2.81(1H,dd,J=10.5,12.8Hz),3.3-3.4(1H,m),3.5-3.7(2H,m),3.63(3H,s),3.7-3.9(1H,m),4.03(1H,dt,J=2.2,11.6Hz),4.2-4.3(1H,m),5.0-5.1(1H,m),6.71(1H,s),7.0-7.2(2H,m),7.63(1H,dd,J=6.3,8.7Hz),7.80(2H,d,J=6.0Hz),8.71(2H,d,J=5.6Hz).	401
B254	(DMSO) :2.89(1H, dd, J=10.2, 12.8 Hz), 3.19-3.30(1H, m), 3.49(3H, s), 3.67(1H, d, J=13.0 Hz), 3.86-3.95(2H, m), 3.89(3H, s), 4.13(1H, d, J=9.8 Hz), 5.07(1H, d, J=8.4 Hz), 6.84(1H, s), 7.15(1H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.37(1H, m), 7.42-7.48(2H, m), 7.60-7.63(3H, m), 7.72(1H, d, J=2.3 Hz), 8.00(2H, d, J=6.1 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	455
B255	(DMSO) :2.85(1H, dd, J=10.2, 12.9 Hz), 3.19-3.28(1H, m), 3.49(3H, s), 3.67(1H, d, J=12.3 Hz), 3.85-3.95(2H, m), 3.88(3H, s), 4.13(1H, d, J=9.7 Hz), 5.06(1H, d, J=8.3 Hz), 6.84(1H, s), 7.14(1H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.30(2H, m), 7.57-7.70(4H, m), 8.00(2H, d, J=6.1 Hz), 8.69(2H, d, J=6.1 Hz)	473
B256	(DMSO) :2.93(1H, dd, J=10.3, 13.0 Hz), 3.19-3.31(1H, m), 3.49(3H, s), 3.68(1H, d, J=12.6 Hz), 3.86-3.95(2H, m), 3.90(3H, s), 4.13(1H, d, J=9.5 Hz), 5.08(1H, d, J=8.3 Hz), 6.84(1H, s), 7.20(1H, d, J=8.6 Hz), 7.41-7.50(1H, m), 7.66-7.70(1H, m), 7.76(1H, d, J=2.4 Hz), 8.00(2H, d, J=6.2 Hz), 8.00-8.04(1H, m), 8.50-8.54(1H, m), 8.69(2H, d, J=6.1 Hz), 8.85(1H, d, J=2.0 Hz)	456
B257	(DMSO) :2.99(1H, dd, J=10.8, 12.9 Hz), 3.10-3.21(1H, m), 3.46(3H, s), 3.66-3.77(2H, m), 3.87-3.95(1H, m), 4.08(1H, d, J=11.7 Hz), 4.76(1H, d, J=8.4 Hz), 6.85(1H, s), 7.28-7.33(1H, m), 7.41-7.56(2H, m), 7.96(2H, d, J=6.0 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	385
B258	(DMSO) :2.99(1H, dd, J=10.7, 12.6 Hz), 3.13-3.22(1H, m), 3.46(3H, s), 3.67-3.77(2H, m), 3.87-3.95(1H, m), 4.08(1H, d, J=11.5 Hz), 4.76(1H, d, J=9.2 Hz), 6.86(1H, s), 7.41(1H, t, J=8.6 Hz), 7.48-7.54(1H, m), 7.72-7.81(1H, m), 7.98(2H, d, J=5.9 Hz), 8.69(2H, d, J=5.9 Hz)	445
B259	(DMSO-d ₆) :1.23(6H,d,J=5.9Hz),2.7-2.9(1H,m),3.1-3.3(1H,m),3.47(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.7-4.0(2H,m),3.78(3H,s),4.0-4.1(1H,m),4.4-4.6(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.8-7.0(4H,m),8.00(2H,d,J=5.3Hz),8.69(2H,d,J=5.6Hz)	437

B260	(DMSO-d ₆) :2.17(3H,s),2.22(3H,s),2.7-2.8(1H,m),3.1-3.2(1H,m),3.46(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.7-3.9(2H,m),3.79(3H,s),4.0-4.1(1H,m),6.84(2H,s),7.19(1H,s),7.99(2H,d,J=5.0Hz),8.69(2H,d,J=4.7Hz)	407
B261	(DMSO-d ₆) :1.27(6H,d,J=5.1Hz),2.7-2.9(1H,m),3.1-3.3(1H,m),3.46(3H,s),3.6-4.0(3H,m),3.84(3H,s),4.0-4.1(1H,m),4.6-4.7(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.5-6.6(2H,m),6.84(1H,s),7.2-7.3(1H,m),7.99(2H,d,J=6.0Hz),8.69(2H,d,J=6.0Hz)	437
B262	(DMSO-d ₆) :2.7-2.9(1H,m),3.2-3.3(1H,m),3.47(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.8-4.0(5H,m),4.1-4.2(1H,m),5.0-5.1(1H,m),6.86(1H,s),7.26(1H,d,J=8.5Hz),7.78(1H,s),7.84(1H,d,J=8.5Hz),8.00(2H,d,J=5.7Hz),8.70(2H,d,J=5.6Hz)	404
B263	(CDCl ₃): 1.40(3H, t, J=6.9Hz), 3.38-3.47(3H, m), 3.86(6H, s), 3.91-4.17(5H, m), 5.44(1H, dd, J=10.8, 2.1Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.67(1H, s), 7.24-7.30(2H, m), 7.84(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz).	423
B264	(CDCl ₃): 0.95(3H, t, J=7.2Hz), 1.77-1.86(2H, m), 3.34-3.47(2H, m), 3.89(6H, s), 3.92-4.48(5H, m), 5.44(1H, d, J=8.4Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.67(1H, s), 7.24-7.30(2H, m), 7.84(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz).	437
B265	(DMSO-d ₆): 1.30(3H, t, J=6.6Hz), 2.97-4.10(8H, m), 4.78(1H, d, J=9.6Hz), 7.08(1H, s), 7.19-7.25(2H, m), 7.48-7.54(2H, m), 8.35(2H, d, J=6.0Hz), 8.88(2H, d, J=6.0Hz).	381
B266	(DMSO-d ₆): 0.88(3H, t, J=7.2Hz), 1.69-1.77(2H, m), 1.26(1H, m), 3.00-3.26(2H, m), 3.59(2H, m), 3.88-4.12(3H, m), 4.78(1H, d, J=9.6Hz), 7.08(1H, s), 7.20-7.26(2H, m), 7.49-7.54(2H, m), 8.36(2H, d, J=6.0Hz), 8.90(2H, d, J=6.0Hz).	395
B267	(CDCl ₃): 0.39-0.43(2H, m), 0.53-0.58(2H, m), 1.26(1H, m), 3.09(1H, dd, J=12.6, 10.8Hz), 3.29-3.51(3H, m), 3.92(1H, m), 3.61(3H, s), 3.77(1H, m), 3.85(3H, s), 3.99(1H, m), 4.21(1H, m), 5.01(1H, dd, J=9.9, 1.8Hz), 6.63(1H, dd, J=10.8, 2.4Hz), 6.69(1H, s), 6.72(1H, m), 7.48(1H, dd, J=8.4, 6.9Hz), 7.82(2H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 8.71(2H, dd, J=4.8, 1.8Hz).	407
B268	(CDCl ₃) :3.3-3.4(1H,m),3.5-3.6(2H,m),3.59(3H,s),3.83(3H,s),3.9-4.1(2H,m),4.1-4.2(1H,m),4.96(1H,dd,J=2.4,10.2Hz),6.50(1H,s),6.73(1H,s),6.9-7.1(1H,m),7.2-7.3(2H,m),7.81(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.74(2H,dd,J=1.2,4.5Hz)	420
B269	(DMSO-d ₆) :2.78(1H,dd,J=10.2,12.8Hz),3.1-3.3(1H,m),3.47(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.8-4.0(5H,m),4.0-4.1(1H,m),4.9-5.0(1H,m),6.84(1H,s),7.06(1H,dd,J=2.0,8.2Hz),7.13(1H,d,J=2.0Hz),7.44(1H,d,J=8.2Hz),7.99(2H,dd,J=1.6,4.7Hz),8.69(2H,dd,J=1.6,4.7Hz)	413
B270	(DMSO-d ₆) :3.1-3.3(1H,m),3.42(3H,s),3.5-3.6(1H,m),3.6-3.7(2H,m),3.7-3.9(1H,m),3.86(3H,s),3.9-4.0(1H,m),5.1-5.2(1H,m),6.8-7.0(3H,m),7.9-8.0(2H,m),8.6-8.7(2H,m)	415

ES 2 323 576 T3

B271	(CDCl ₃) :3.3-3.51H,m),3.5-3.7(2H,m),3.61(3H,s),3.9-4.3(3H,m),5.35(1H,dd,J=2.8,9.8Hz),6.73(1H,s),7.3-7.4(1H,m),7.6-7.7(2H,m),7.80(2H,dd,J=1.5,4.7Hz),7.96(1H,d,J=8.1Hz),8.71(2H,dd,J=1.5,4.7Hz)	390
B272	(DMSO-d ₆) :2.7-2.8(1H,m),3.2-3.3(1H,m),3.47(3H,s),3.6-3.7(1H,m),3.8-4.0(5H,m),4.1-4.2(1H,m),5.0-5.1(1H,m),6.84(1H,s),7.48(1H,d,J=8.1Hz),7.54(1H,s),7.62(1H,d,J=8.1Hz),7.99(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.70(2H,d,J=1.2,4.5Hz)	404
B273	(DMSO-d ₆) :2.8-2.9(1H,m),3.1-3.3(1H,m),3.49(3H,s),3.6-3.8(1H,m),3.8-4.0(5H,m),4.1-4.2(1H,m),5.0-5.1(1H,m),6.86(1H,s),7.2-7.6(5H,m),7.72(2H,d,J=7.5Hz),8.01(2H,d,J=6.3Hz),8.70(2H,d,J=6.0Hz)	455
B274	(CDCl ₃) :1.9-2.1(4H,m),2.83(1H,dd,J=10.2,12.6Hz),3.2-3.5(5H,m),3.5-3.7(1H,m),3.62(3H,s),3.79(3H,s),3.8-3.9(1H,m),3.9-4.1(1H,m),4.2-4.3(1H,m),5.0-5.1(1H,m),6.49(1H,dd,J=3.0,9.0Hz),6.68(1H,s),6.8-6.9(2H,m),7.82(2H,d,J=6.0Hz),8.71(2H,d,J=6.0Hz)	448
B275	(CDCl ₃) :1.9-2.1(4H,m),2.89(1H,dd,J=10.3,12.8Hz),3.2-3.4(5H,m),3.5-3.6(1H,m),3.60(3H,s),3.75(3H,s),3.7-3.8(1H,m),3.9-4.1(1H,m),4.1-4.3(1H,m),4.99(1H,dd,J=2.1,10.2Hz),6.08(1H,d,J=2.1Hz),6.21(1H,dd,J=2.0,8.5Hz),6.68(1H,s),7.31(1H,d,J=8.5Hz),7.82(2H,dd,J=1.6,4.6Hz),8.71(2H,dd,J=1.6,4.6Hz)	448
B276	(DMSO) :2.84(1H, dd, J=10.5, 12.8 Hz), 3.19-3.26(1H, m), 3.49(3H, s), 3.66(1H, d, J=12.7 Hz), 3.88-3.94(2H, m), 3.90(3H, s), 4.12(1H, d, J=10.3 Hz), 5.06(1H, d, J=9.2 Hz), 6.85(1H, s), 7.17(1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.33(2H, m), 7.36-7.40(1H, m), 7.48-7.53(2H, m), 7.63(1H, s), 8.01(2H, d, J=5.7 Hz), 8.69(2H, d, J=5.6 Hz)	473
B277	(DMSO) :2.90(1H, dd, J=10.3, 12.8 Hz), 3.26-3.29(1H, m), 3.49(3H, s), 3.67(1H, d, J=13.1 Hz), 3.82(3H, s), 3.85-3.94(2H, m), 3.89(3H, s), 4.14(1H, d, J=9.6 Hz), 5.06(1H, d, J=8.7 Hz), 6.85(1H, s), 6.90-6.93(1H, m), 7.12-7.19(3H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.71(1H, d, J=2.1 Hz), 8.01(2H, d, J=6.0 Hz), 8.69(2H, d, J=5.9 Hz)	485
B278	(DMSO) :2.84(1H, dd, J=10.5, 12.6 Hz), 3.18-3.25(1H, m), 3.48(3H, s), 3.66(1H, d, J=13.2 Hz), 3.86-3.93(2H, m), 3.90(3H, s), 4.10(1H, d, J=10.2 Hz), 5.07(1H, d, J=9.0 Hz), 6.85(1H, s), 7.16(1H, d, J=8.7 Hz), 7.39-7.45(2H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.72(1H, d, J=1.8 Hz), 8.01(2H, d, J=5.4 Hz), 8.70(2H, d, J=5.4 Hz)	523
B279	(DMSO) :1.52-1.71(4H, m), 2.32-2.43(4H, m), 2.76(1H, dd, J=10.2, 12.9 Hz), 3.18-3.25(1H, m), 3.47(3H, s), 3.54(2H, d, J=3.9 Hz), 3.65(1H, d, J=12.9 Hz), 3.81-3.91(2H, m), 3.82(3H, s), 4.10(1H, d, J=9.9 Hz), 4.99(1H, d, J=8.7 Hz), 6.84(1H, s), 6.97(1H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.23(1H, m), 7.39(1H, d, J=1.8 Hz), 8.00(2H, d, J=6.0 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	462

ES 2 323 576 T3

B280	(DMSO) :3.11(1H, dd, J=10.3, 12.6 Hz), 3.41-3.48(1H, m), 3.67(3H, s), 3.86(1H, d, J=12.7 Hz), 4.03-4.13(2H, m), 4.08(3H, s), 4.32(1H, d, J=11.0 Hz), 5.25(1H, d, J=8.6 Hz), 7.04(1H, s), 7.33-7.36(2H, m), 7.60-7.70(3H, m), 7.86(1H, dd, J=2.4, 8.5 Hz), 7.93(1H, d, J=2.3 Hz), 8.19(2H, d, J=6.1 Hz), 8.88(2H, d, J=6.0 Hz)	473
B281	(DMSO) :2.83(1H, dd, J=10.2, 12.9 Hz), 3.14-3.25(1H, m), 3.49(3H, s), 3.66(1H, d, J=12.6 Hz), 3.76(3H, s), 3.84-3.93(2H, m), 3.87(3H, s), 4.10(1H, d, J=11.4 Hz), 5.04(1H, d, J=8.7 Hz), 6.85(1H, s), 6.98-7.03(1H, m), 7.07-7.11(2H, m), 7.25-7.34(2H, m), 7.41-7.47(1H, m), 7.53(1H, d, J=2.4 Hz), 8.01(2H, d, J=6.3 Hz), 8.70 (2H, d, J=6.0 Hz)	485
B282	(DMSO) :2.88(1H, dd, J=10.3, 12.9 Hz), 3.18-3.28(1H, m), 3.48(3H, s), 3.67(1H, d, J=12.8 Hz), 3.79(3H, s), 3.85-3.94(2H, m), 3.87(3H, s), 4.13(1H, d, J=11.6 Hz), 5.05(1H, d, J=8.4 Hz), 6.85(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.8 Hz), 7.11(1H, d, J=8.7 Hz), 7.53-7.56(3H, m), 7.66(1H, d, J=2.3 Hz), 8.00(2H, d, J=6.1 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	485
B283	(DMSO) :2.77(1H, dd, J=10.2, 12.8 Hz), 3.10-3.21(1H, m), 3.47(3H, s), 3.65(1H, d, J=12.9 Hz), 3.80(3H, s), 3.84-3.92(2H, m), 4.04-4.10(1H, m), 4.98(1H, d, J=8.4 Hz), 6.68-6.73(1H, m), 6.85(1H, s), 6.92-6.98(3H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.23(1H, d, J=2.6 Hz), 7.94(1H, s), 8.01(2H, d, J=6.1 Hz), 8.69(2H, d, J=6.1 Hz)	470
B284	(CDCl ₃): 3.37-3.54(3H, m), 3.59(3H, s), 3.88(1H, m), 4.03(1H, m), 4.18(1H, m), 4.99(1H, dd, J=10.2, 2.4Hz), 6.73(1H, s), 6.78(1H, s), 7.25-7.33(2H, m), 7.49-7.58(2H, m), 7.81(2H, dd, J=4.5, 1.8Hz), 8.72(dd, J=4.5, 1.8Hz).	389
B285	(CDCl ₃): 2.80(1H, dd, J=12.9, 10.2Hz), 3.35(1H, m), 3.55(1H, m), 3.61(3H, s), 3.77(1H, m), 3.85(3H, s), 3.99(1H, m), 4.21(1H, m), 5.01(1H, dd, J=9.9, 1.8Hz), 6.63(1H, dd, J=10.8, 2.4Hz), 6.69(1H, s), 6.72(1H, m), 7.48(1H, dd, J=8.4, 6.9Hz), 7.82(2H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 8.71(2H, dd, J=4.8, 1.8Hz).	397
B286	(CDCl ₃): 3.33-3.53(3H, m), 3.58(3H, s), 3.88(1H, m), 3.98(1H, m), 4.01(3H, s), 4.18(1H, m), 5.00(1H, m), 6.72(1H, s), 6.77(1H, s), 6.82(1H, m), 7.16-7.19(2H, m), 7.83(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(2H, d, J=6.0Hz).	419
B287	(DMSO-d ₆) :1.9-2.1(4H,m),2.9-3.2(3H,m),3.2-3.5(3H,m),3.51(3H,s),3.72(1H,d,J=11.7Hz),3.90(3H,s),3.8-4.1(2H,m),4.14(1H,d,J=12.9Hz),4.41(2H,d,J=5.4Hz),5.08(1H,d,J=9.6Hz),7.08(1H,s),7.18(1H,d,J=8.7Hz),7.4-7.6(1H,m),7.6-7.8(2H,m),7.79(1H,s),7.96(1H,s),8.46(2H,d,J=6.0Hz),8.93(2H,d,J=5.4Hz),11.5(1H,brd)	538

ES 2 323 576 T3

B288	(CDCl ₃) :1.9-2.1(4H,m),3.17(1H,dd,J=10.5,12.9Hz),3.3-3.4(5H,m),3.5-3.6(1H,m),3.57(3H,s),3.7-3.8(1H,m),3.9-4.1(1H,m),4.1-4.2(1H,m),4.69(1H,dd,J=2.1,10.5Hz),6.73(1H,s),6.54(1H,m),6.60(1H,d,J=1.2Hz),6.6-6.7(2H,m),7.2-7.3(1H,m)7.81(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.71(2H,dd,J=1.8,4.5Hz)	418
B289	(CDCl ₃) :1.9-2.1(4H,m),3.17(1H,dd,J=10.5,12.9Hz),3.3-3.4(5H,m),3.5-3.6(1H,m),3.57(3H,s),3.7-3.8(1H,m),3.9-4.1(1H,m),4.1-4.2(1H,m),4.69(1H,dd,J=2.1,10.5Hz),6.73(1H,s),6.54(1H,m),6.60(1H,d,J=1.2Hz),6.6-6.7(2H,m),7.2-7.3(1H,m)7.81(2H,dd,J=1.5,4.5Hz),8.71(2H,dd,J=1.8,4.5Hz)	418
B290	(CDCl ₃): 2.87(1H, m), 3.38(1H, m), 3.58(1H, m), 3.64(3H, s), 3.84(1H, m), 3.91(3H, s), 4.03(1H, m), 4.22(1H, m), 5.11(1H, m), 6.70(1H, s), 7.08-7.46(6H, m), 7.60(1H, d, J=5.1Hz), 7.83(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(2H, d, J=6.0Hz).	473
B291	(CDCl ₃): 2.86(1H, dd, J=12.9, 10.2Hz), 3.38(1H, m), 3.57(1H, m), 3.64(3H, s), 3.88(1H, m), 3.93(3H, s), 4.02(1H, m), 4.26(1H, m), 5.10(1H, m), 6.70(1H, s), 7.05-7.07(2H, m), 7.21-7.42(4H, m), 7.60(1H, d, J=4.8Hz), 7.83(2H, dd, J=4.5, 1.2Hz), 8.72(2H, dd, J=4.5, 1.2Hz).	473
B292	(CDCl ₃): 2.86(1H, dd, J=12.9, 10.2Hz), 3.35(1H, m), 3.57(1H, m), 3.64(3H, s), 3.88(1H, m), 3.93(3H, s), 4.02(1H, m), 4.22(1H, m), 5.10(1H, m), 6.70(1H, s), 7.04(1H, s), 7.10-7.23(3H, m), 7.52-7.60(3H, m), 7.83(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(2H, d, J=6.0Hz).	473
B293	(DMSO) :2.86(1H, dd, J=10.2, 12.8 Hz), 3.22-3.30(1H, m), 3.49(3H, S), 3.68(1H, d, J=12.1 Hz), 3.87-3.96(2H, m), 3.91(3H,s), 4.16(1H, d, J=11.9 Hz), 5.07(1H, d, J=8.7 Hz), 6.85(1H, s), 7.16(1H, d, J=8.7 Hz), 7.27-7.32(1H, m), 7.81-7.94(2H, m), 7.99-8.05(3H, m), 8.26(1H, d, J=2.3 Hz), 8.63-8.65(1H, m), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz)	456
B294	(DMSO) :2.90(1H, dd, J=10.5, 12.9 Hz), 3.20-3.29(1H, m), 3.49(3H,s), 3.68(1H, d, J=12.3 Hz), 3.84-3.92(2H, m), 3.91(3H,s), 3.95(3H, s), 4.15(1H, d, J=12.0 Hz), 5.07(1H, d, J=9.0 Hz), 6.73(1H, d, J=8.1 Hz), 6.85(1H, s), 7.17(1H, d, J=8.7 Hz), 7.48(1H, d, J=7.5 Hz), 7.76(1H, t, J=7.8 Hz), 8.01(2H, d, J=6.0 Hz), 8.07(1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 8.15(1H, d, J=2.1 Hz), 8.69(1H, d, J=6.0 Hz)	486
B295	(DMSO) :2.91(1H, dd, J=10.2, 12.8 Hz), 3.21-3.28(1H, m), 3.48(3H, s), 3.67(1H, d, J=12.5 Hz), 3.84-3.94(2H, m), 3.88(3H, s), 3.89(3H, s), 4.12(1H, d, J=9.9 Hz), 5.06(1H, d, J=8.5 Hz), 6.85(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.7 Hz), 7.15(1H, d, J=8.6 Hz), 7.58-7.63(1H, m), 7.67(1H, d, J=2.4 Hz), 7.94-7.98(1H, m), 8.01(2H, d, J=6.1 Hz), 8.42(1H, d, J=2.3 Hz), 8.69(2H, d, J=6.2 Hz)	486

5	B296	(DMSO) :2.84(1H, dd, J=10.5, 12.6 Hz), 3.18-3.25(1H, m), 3.48(3H, s), 3.62(1H, d, J=13.2 Hz), 3.85-3.99(2H, m), 3.87(3H, s), 3.94(6H, s), 4.11(1H, d, J=10.2 Hz), 5.04(1H, d, J=9.6 Hz), 6.85(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.7 Hz), 7.46(1H, d, J=8.4 Hz), 7.56(1H, s), 8.00(2H, d, J=4.8 Hz), 8.32(1H, s), 8.70(2H, d, J=5.1 Hz)	487
10	B297	(CDCl ₃) :2.2-2.4(1H, m), 2.4-2.6(1H, m), 3.3-3.4(1H, m), 3.5-3.8(3H, m), 3.58(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.1-4.3(2H, m), 4.5-4.6(1H, m), 6.71(1H, s), 6.87(1H, d, J=8.4 Hz), 7.00(1H, t, J=7.8 Hz), 7.25(1H, t, J=8.4 Hz), 7.62(1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.78(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.71(2H, dd, J=1.8, 6.6 Hz)	391
15	B298	(CDCl ₃) :1.8-2.0(3H, m), 2.3-2.4(1H, m), 3.2-3.4(1H, m), 3.44(3H, s), 3.5-3.6(1H, m), 3.7-3.9(3H, m), 4.1-4.2(1H, m), 4.2-4.4(2H, m), 6.66(1H, s), 7.02(1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 7.14(1H, t, J=7.2 Hz), 7.22(1H, dd, J=1.8, 7.5 Hz), 7.59(1H, dd, J=1.8, 7.8 Hz), 7.79(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 8.71(2H, dd, J=1.5, 4.5 Hz)	405
20	C001	(CDCl ₃) :1.79-1.95(m, 3H), 2.14(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.26(dd, J=12.6, 7.2 Hz, 1H), 3.53(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.82-3.96(m, 2H), 6.65(s, 1H), 7.47(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.61(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.79(d, J=6.0 Hz, 2H), 8.02(d, J=7.5 Hz, 2H), 8.70(d, J=6.0 Hz, 2H).	374
25	C002	(CDCl ₃) :1.81-1.92(m, 3H), 2.12(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.75-3.92(m, 2H), 6.65(s, 1H), 7.12(t, J=8.4 Hz, 2H), 7.84(m, 1H), 8.03(dd, J=7.8, 5.7 Hz, 2H), 8.76(m, 1H).	392
30	C005	(CDCl ₃) :1.65-1.93(m, 3H), 2.13(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.25(dd, J=12.9, 10.5 Hz, 1H), 3.53(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.77-3.94(m, 2H), 6.65(s, 1H), 6.93(dd, J=9.6, 1.2 Hz, 2H), 7.80(d, J=6.0 Hz, 2H), 8.00(dd, J=9.9, 1.2 Hz, 2H), 8.70(d, J=6.0 Hz, 2H).	405
35	C006	(CDCl ₃) :1.69-1.92(m, 3H), 2.12(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.21(dd, J=12.9, 10.2 Hz, 1H), 3.50(s, 3H), 3.60-3.83(m, 3H), 3.86(s, 3H), 6.66(s, 1H), 6.96-7.05(m, 2H), 7.45-7.57(m, 2H), 7.79(d, J=4.5 Hz, 2H), 8.69(d, J=4.8 Hz, 2H).	405
40	C067	(CDCl ₃) :1.83-2.14(m, 4H), 2.77(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.90(m, 1H), 6.64(s, 1H), 7.13(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.53(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.64(m, 1H), 7.79(d, J=5.8 Hz, 2H), 8.70(d, J=5.7 Hz, 2H).	390
45	C091	(CDCl ₃) :1.81-2.01(6H, m), 2.70-2.75(2H, m), 3.00(1H, m), 3.25-3.92(6H, m), 3.35(3H, s), 6.61(1H, s), 7.12-7.26(4H, m), 7.72(2H, d, J=6.0 Hz), 8.69(2H, d, J=6.0 Hz).	430
50	C092	(DMSO-d ₆) :1.48-1.89(m, 10H), 2.92-3.07(m, 4H), 3.41(s, 3H), 3.42-3.72(m, 5H), 6.97(s, 1H), 8.38(d, J=5.1 Hz, 2H), 8.92(d, J=5.1 Hz, 2H).	382
55			
60			
65			

ES 2 323 576 T3

C094	(CDCl ₃): 1.74-2.05(m, 4H), 3.08(m, 2H), 3.28(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.59-3.80(m, 10H), 6.63(s, 1H), 7.76(d, J=4.8Hz, 2H), 8.71(d, J=4.8Hz, 2H).	384
C101	(CDCl ₃): 3.37-3.50(m, 3H), 3.57(s, 3H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.10-4.19(m, 1H), 5.14(dd, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.48(t, J=7.8Hz, 2H), 7.63(t, J=7.5Hz, 1H), 7.79(dd, J=1.5, 4.8Hz, 2H), 8.06(dd, J=1.2, 7.2Hz, 2H), 8.73(dd, J=1.8, 6.3Hz, 2H).	377
C102	(CDCl ₃): 3.30-3.50(m, 3H), 3.58(s, 3H), 3.85-4.17(m, 3H), 5.04(dd, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 7.14(dd, J=7.2, 8.7Hz, 2H), 7.78(dd, J=1.5, 4.8Hz, 2H), 8.11(m, 2H), 8.73(dd, J=1.5, 4.5Hz, 2H).	395
C105	(CDCl ₃): 1.65-1.93(3H, m), 2.13(1H, m), 3.08(1H, m), 3.25(1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.53(3H, s), 3.65(1H, m), 3.88(3H, s), 3.77-3.94(2H, m), 6.65(1H, s), 6.93(2H, dd, J=9.6, 1.2Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.00(2H, dd, J=9.9, 1.2Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz).	405
C106	(CDCl ₃): 1.69-1.92(3H, m), 2.12(1H, m), 3.06(1H, m), 3.21(1H, dd, J=12.9, 10.2Hz), 3.50(3H, s), 3.60-3.83(3H, m), 3.86(3H, s), 6.66(1H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.45-7.57(2H, m), 7.79(2H, d, J=4.5Hz), 8.69(2H, d, J=4.8Hz).	405
C386	(CDCl ₃): 1.80-2.11(4H, m), 3.07(1H, m), 3.26(1H, dd, J=13.1, 10.7Hz), 3.53(3H, s), 3.59-3.66(2H, m), 3.88(1H, m), 6.65(1H, s), 6.95(1H, d, J=4.2Hz), 7.62(1H, d, J=4.2Hz), 7.78(2H, dd, J=4.5, 1.6Hz), 8.71(2H, dd, J=4.5, 1.6Hz).	415
C389	(CDCl ₃): 3.3-3.7(3H,m),3.57(3H,s),3.9-4.0(2H,m),4.1-4.2(1H,m),5.14(1H,dd,J=2.1,9.0Hz),6.70(1H,s),7.4-7.5(2H,m),7.6-7.7(1H,m),7.78(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.05(2H,dd,J=1.2,7.2Hz),8.73(2H,dd,J=0.9,4.5Hz)	377
C390	(CDCl ₃): 3.3-3.7(3H,m),3.57(3H,s),3.9-4.0(2H,m),4.1-4.2(1H,m),5.14(1H,dd,J=2.1,9.0Hz),6.70(1H,s),7.4-7.5(2H,m),7.6-7.7(1H,m),7.78(2H,dd,J=1.2,4.5Hz),8.05(2H,dd,J=1.2,7.2Hz),8.73(2H,dd,J=0.9,4.5Hz)	377
D001	(CDCl ₃): 2.01-2.10(m, 4H), 3.16(m, 2H), 3.56(s+m, 3H+1H), 3.76(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.53(m, 2H), 7.63(m, 1H), 7.83(d, J=6.0Hz, 2H), 8.50(d, J=7.2Hz, 2H), 8.73(d, J=6.0Hz, 2H).	375
D002	(CDCl ₃): 1.93(m, 2H), 2.12(m, 2H), 3.12(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.71(m, 2H), 6.68(s, 1H), 7.17(m, 1H), 7.28(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.80-7.86(m, 3H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	393
D003	(CDCl ₃): 1.94-2.10(m, 4H), 3.15(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.31(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.76(d, J=7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 8.72(d, J=6.0Hz, 2H).	393

ES 2 323 576 T3

D004	(CDCl ₃): 1.95-2.06(m, 4H), 3.14(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.19(t, J=8.6Hz, 2H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 8.02(m, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	393
D005	(CDCl ₃): 1.89(m, 2H), 2.08(m, 2H), 3.06(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.67(m, 2H), 3.93(s, 3H), 6.66(s, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.49(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.81(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	405
D006	(CDCl ₃): 1.94-2.10(m, 4H), 3.14(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.74(m, 2H), 3.88(s, 3H), 6.68(s, 1H), 7.15(m, 1H), 7.39-7.57(m, 3H), 7.82(d, J=6.3Hz, 2H), 8.71(d, J=6.3Hz, 2H).	405
D007	(CDCl ₃): 1.99-2.06(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.90(s, 3H), 6.68(s, 1H), 6.99(d, J=9.0Hz, 2H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 7.98(d, J=9.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	405
D008	(CDCl ₃): 1.94-2.06(m, 4H), 3.15(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.44-7.60(m, 2H), 7.81-7.93(m, 3H), 7.94(s, 1H), 8.71(d, J=5.7Hz, 2H).	409
D009	(CDCl ₃): 1.94-2.06(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.74(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 2H), 7.81(d, J=6.0Hz, 2H), 7.92(d, J=8.4Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	409
D0010	(CDCl ₃): 1.95-2.06(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.74(m, 2H), 6.68(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80-7.86(m, 4H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	454
D011	(CDCl ₃): 1.89(m, 2H), 2.08(m, 2H), 3.06(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.67(m, 2H), 3.91(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.66(s, 1H), 7.02-7.16(m, 3H), 7.80(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	435
D012	(CDCl ₃): 1.93(m, 2H), 2.10(m, 2H), 3.11(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.72(m, 2H), 6.68(s, 1H), 6.88-7.04(m, 2H), 7.81(d, J=5Hz, 2H), 7.91(m, 1H), 8.71(d, J=5Hz, 2H).	411
D013	(CDCl ₃): 1.95-2.06(m, 4H), 3.14(m, 2H), 3.46(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.75-7.86(m, 4H), 8.71(d, J=5.9Hz, 2H).	411
D014	(CDCl ₃): 2.06-2.08(m, 4H), 3.12(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.76(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.19(m, 1H), 7.71(d, J=5.2Hz, 2H), 7.79-7.83(m, 3H), 8.71(d, J=5.6Hz, 2H).	381
D015	(CDCl ₃): 1.95-2.07(m, 4H), 3.11(m, 2H), 3.37(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.60(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.29(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	365
D016	(CDCl ₃): 1.95(m, 2H), 2.12(m, 2H), 3.18(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.76(m, 2H), 4.16(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.82-7.91(m, 3H), 8.08(d, J=8.3Hz, 1H), 8.70-8.72(m, 3H).	376

5	D017	(CDCl ₃): 2.17-2.28(m, 4H), 3.16(m, 2H), 3.31(m, 1H), 3.57(s, 3H), 3.80(m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.72(d, J=3.7Hz, 1H), 7.28-7.42(m, 2H), 7.52(d, J=3.7Hz, 1H), 7.60(d, J=7.7Hz, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 8.49(d, J=8.1Hz, 1H), 8.72(d, J=6.0Hz, 2H).	414
10	D018	(CDCl ₃): 1.83(m, 2H), 1.95-2.18(m, 4H), 2.73(t, J=6.5Hz, 2H), 2.86(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.65(m, 2H), 3.82(t, J=6.8Hz, 2H), 6.65(s, 1H), 7.21-7.26(m, 4H), 7.78(d, J=6.0Hz, 2H), 8.69(d, J=6.0Hz, 2H).	430
15	D019	(CDCl ₃): 1.98-2.21(m, 4H), 2.76(m, 1H), 3.05(m, 2H), 3.25(t, J=8.3Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.77(m, 2H), 4.20(t, J=8.3Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 7.05(m, 1H), 7.20-7.27(m, 2H), 7.82(d, J=5.9Hz, 2H), 8.26(d, J=8.2Hz, 1H), 8.71(d, J=5.9Hz, 2H).	416
20	D020	(CDCl ₃): 1.94-2.18(m, 4H), 2.81-3.08(m, 5H), 3.54(s, 3H), 3.71-3.89(m, 4H), 4.72-4.77(m, 2H), 6.67(s, 1H), 7.19-7.26(m, 4H), 7.81(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	430
25	D021	(CDCl ₃): 2.02-2.09(m, 4H), 3.10(m, 2H), 3.29(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.75(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.01(d, J=3.9Hz, 1H), 7.57(d, J=3.9Hz, 1H), 7.81(d, J=6.2Hz, 2H), 8.71(d, J=6.2Hz, 2H).	415
30	D022	(CDCl ₃): 1.98-2.10(m, 4H), 3.16(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.58(m, 1H), 3.76(m, 2H), 6.69(s, 1H), 7.40-7.52(m, 3H), 7.64(d, J=7.8Hz, 2H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=6.0Hz, 2H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H), 8.72(d, J=6.0Hz, 2H).	451
35	D023	(CDCl ₃): 1.57-1.77(m, 4H), 2.30(m, 1H), 2.59(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.49(m, 2H), 6.62(s, 1H), 7.35-7.53(m, 8H), 7.57(m, 1H), 7.74(d, J=5.9Hz, 2H), 8.69(d, J=5.9Hz, 2H).	451
40	D024	(CDCl ₃): 1.97-2.12(m, 4H), 3.11(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.73(m, 2H), 6.68(s, 1H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.80-7.82(m, 3H), 7.92(m, 1H), 8.02(d, J=8.4Hz, 1H), 8.34(d, J=7.5Hz, 1H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	425
45	D025	(CDCl ₃): 1.89(m, 2H), 2.06(m, 2H), 3.06(m, 2H), 3.51(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.94(s, 3H), 6.70(s, 1H), 6.68-6.78(m, 2H), 7.70(dd, J=8.7, 6.9Hz, 1H), 7.81(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(d, J=6.0Hz, 2H).	423

50 Ejemplo de ensayo

Actividad inhibidora del medicamento de la presente invención contra la fosforilación de P-GS1 por TPK1 cerebral bovino

55 Se usó una mezcla que contenía MES-hidróxido sódico 100 mM (pH 6,5), acetato magnésico 1 mM, EGTA 0,5 mM, β -mercaptoetanol 5 mM, Tween 20 al 0,02%, glicerol al 10%, P-GS1 12 μ g/ml, [γ -³²P]ATP (68 kBq/ml), TPK1 cerebral bovino y un compuesto mostrado en la Tabla (la mezcla final contenía DMSO al 1,7% obtenida de una solución de un compuesto de ensayo preparado en presencia de DMSO al 10%), como sistema de reacción. La fosforilación se inició por adición de ATP, y la reacción se llevó a cabo a 25°C durante 2 horas, y después se paró por adición de
60 ácido perclórico al 21% enfriando con hielo. La mezcla de reacción se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 minutos y se adsorbió sobre papel P81 (Whatmann), y después el papel se lavó cuatro veces con ácido fosfórico 75 mM, tres veces con agua y una vez con acetona. El papel se secó, y la radiactividad residual se midió usando un contador de centelleo de líquidos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. El compuesto de ensayo inhibió notablemente la fosforilación de P-GS1 por TPK1. Los resultados sugieren firmemente que los medicamentos de la presente invención inhiben la actividad de TPK1, suprimiendo así la neurotoxicidad del A β y la formación de PHF, y que los
65 medicamentos de la presente invención son eficaces para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades mencionadas antes.

ES 2 323 576 T3

TABLA 3

Compuesto nº	Cl ₅₀ (nM)
A001	8.9
A002	27
A003	25
A006	13
B010	6
B037	4.8
B046	8.3
B051	1.9
B054	4
B063	6
B079	3.3
B084	1.1
B085	1.4
B087	5
B088	6
B090	1.1
B091	1.2
B093	0.28
B094	1.2
B097	2.8
B100	4.7
B102	0.62
B103	0.36
B104	10.6
B105	1.6
B106	1.4
B107	50
B108	6.7
B109	7.7
B110	8.2
B112	4.7
B113	4.8
B120	54
B122	63
B128	30
B130	52.9
B140	8
B143	56
B184	8
B185	0.67
B186	1.9
B187	2
B189	5
B220	1.1
B217	70.3
B225	64

ES 2 323 576 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

B234	30
B235	26.9
B236	11
B238	7.8
B239	17
B240	1.2
B241	0.9
B242	12
B243	0.906
B244	0.3
B245	0.44
B246	27
B247	72
B248	32
B249	10
B251	40
B252	5.2
B253	15
B254	3.9
B255	21
B256	1.1
B257	67
B258	12
B259	4.5
B260	0.76
B261	1.3
B262	1.1
B263	1.2
B264	15
B268	13
B269	1.5
B270	0.79
B271	3.2
B272	0.98
B273	1.9
B274	3.4
B275	2.1
B276	2.5
B277	8.1
B279	1.1
B280	9.3
B281	5.5
B282	17
B283	3.1
B284	9.8
B285	8.9
B286	17
B287	0.57
B288	40
B289	33
B290	2

ES 2 323 576 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

B291	2
B292	1.5
B293	1.8
B294	1.2
B295	2.7
B296	2.5
B297	23
B298	94
C001	2.1
C002	8.4
C005	45
C006	9
C067	72
C091	23
C092	63
C101	3.5
C102	20.4
C105	45
C106	9
C386	10
C389	34
C390	1.0
D001	9
D002	23
D004	15
D007	18
D009	6
D011	11
D012	19
D013	19
D014	20
D017	10
D018	4.3
D019	8.1
D021	11
D022	7.8
D023	13
D024	19
D025	16

Ejemplo de formulación

(1) *Comprimidos*

5 Los siguientes ingredientes se mezclaron por un procedimiento habitual y se comprimieron usando un aparato convencional.

	Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
10	Celulosa cristalina	60 mg
	Almidón de maíz	100 mg
15	Lactosa	200 mg
	Estearato magnésico	4 mg

20 (2) *Cápsulas blandas*

Los siguientes ingredientes se mezclaron por un procedimiento habitual y se cargaron en cápsulas blandas.

25	Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	Aceite de oliva	300 mg
30	Lecitina	20 mg

Aplicabilidad industrial

35 Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de TPK1 y son útiles como un principio activo de un medicamento para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de enfermedades causadas por el avance anómalo de TPK1, tales como enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer) y las enfermedades mencionadas antes.

40

45

50

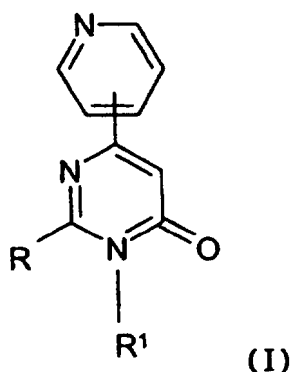
55

60

65

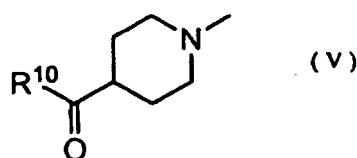
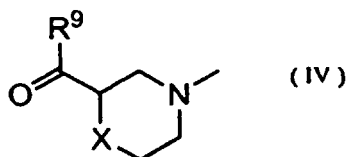
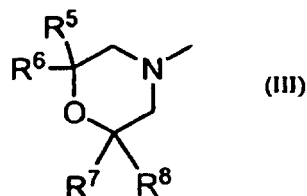
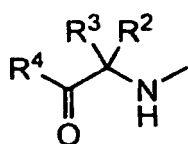
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂;

R representa uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas (II) a (V):



en las que R² y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈;

R⁴ representa un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo de indano que puede estar sustituido, un anillo de tetrahidronaftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo de indano que puede estar sustituido, un anillo de tetrahidronaftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahidronaftaleno o el anillo heterocíclico, representados por R⁴ o R⁵ tienen uno o más sustituyentes, los anillos pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; anillo de benceno, anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, grupo fenoxi o grupo fenilamino; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-

C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁; grupo pirrolidinilmetilo; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno, el anillo de indano, el anillo de tetrahydronaftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁.

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido; y cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representados por R⁵ o el grupo alquilo C₁-C₈ representado por R⁶ tienen uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, grupo fenoxi o grupo fenilamino; grupo amino, un grupo alquilamino C₁-C₆, un grupo dialquilamino C₂-C₁₂, grupo 1-pirrolidinilo, grupo 1-piperidinilo, grupo 1-morfolinilo, grupo 1-(tetrahydro-1,2,3,4-quinolinilo), o grupo 1-(tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolinilo), y cuando el anillo de benceno representado por R⁶ tiene uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en un grupo alquilo C₁-C₅; grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁.

o R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar junto con el carbono al que R⁵ y R⁶ están unidos un anillo espirocárbico que tiene en total de 3 a 11 átomos que constituyen el anillo;

R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈, o R⁷ y R⁸ pueden combinarse entre sí para formar un grupo alquileo C₂-C₆;

R⁹ y R¹⁰ representan un grupo alquilo C₁-C₈ que puede estar sustituido, un grupo cicloalquilo C₃-C₈ que puede estar sustituido, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, y cuando el grupo alquilo C₁-C₈ o el grupo cicloalquilo C₃-C₈ representados por R⁹ o R¹⁰ tienen uno o más sustituyentes, el grupo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados, por ejemplo, de los grupos que consisten en un átomo de halógeno, grupo cicloalquilo C₃-C₈, un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R⁹ o R¹⁰ tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxilo halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; un anillo de benceno, un anillo de naftaleno, un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; un grupo fenoxi; un grupo fenilamino; un grupo amino; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₁-C₅; un grupo dialquilaminometilo C₂-C₁₀; grupo piperidinilmetilo; grupo morfolinometilo; grupo piperazinilmetilo; grupo pirrolilmetilo; grupo imidazolilmetilo; grupo pirazolilmetilo; y grupo triazolilmetilo;

o R⁹ y R¹⁰ representan -N(R¹¹)(R¹²) en el que R¹¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈; y R¹² representa un grupo alquilo C₁-C₈, un anillo de benceno que puede estar sustituido, un anillo de naftaleno que puede estar sustituido, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo; y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico representados por R¹² tienen uno o más sustituyentes, el anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de los grupos que consisten en átomos de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un alquilo halogenado C₁-C₅; y un anillo de benceno, y cuando el anillo de benceno, el anillo de naftaleno o el anillo heterocíclico tienen uno o más sustituyentes, el sustituyente puede tener además uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₅; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalquiloxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₅; un grupo cicloalquilalcoxi C₄-C₇; un grupo alquiltio C₁-C₅; un grupo alquilsufonilo C₁-C₅; un átomo de halógeno; un grupo alquilo halogenado C₁-C₅; un grupo alcoxi halogenado C₁-C₅; grupo hidroxilo; grupo ciano; grupo nitro; grupo formilo; un grupo alquilcarbonilo C₂-C₆; un grupo monoalquilamino C₁-C₅; un grupo dialquilamino C₂-C₁₀; un grupo monoalquilaminometilo C₂-C₁₀; un grupo dialquilaminometilo C₃-C₁₁;

ES 2 323 576 T3

y X representa CH₂, O o NR¹³ en el que R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₈.

2. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo metilo.

3. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es el grupo representado por la fórmula (II).

4. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que cada uno de R² y R³ es un átomo de hidrógeno.

5. Un derivado de pirimidona que se selecciona del grupo que consiste en:

3-metil-2-(2-oxo-2-feniletilamino)-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(3-fluorofenil)etilamino)-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(4-fluorofenil)etilamino)-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

3-metil-2-(2-oxo-2-(3-clorofenil)etilamino)-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona y

3-metil-2-(2-oxo-2-(3-metilfenil)etilamino)-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona

o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo.

6. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R es el grupo representado por la fórmula (III).

7. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R⁶ es un átomo de hidrógeno.

8. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que cada uno de R⁷ y R⁸ es un átomo de hidrógeno.

9. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que cada uno de R⁷ y R⁸ es un grupo metilo.

10. Un derivado de pirimidona que se selecciona del grupo que consiste en:

2-[2-(4-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(4-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(2-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(2-Fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(4-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(3-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(2-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(2-Clorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(4-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(4-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(3-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-[2-(3-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(2-Bromofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

2-[2-(4-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

ES 2 323 576 T3

2-[2-(3-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 5 (S)-2-[2-(2-Metilfenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(3-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 10 (S)-2-[2-(3-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Cianofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 15 (S)-2-[2-(4-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(3-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 20 (S)-2-[2-(3-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 25 (S)-2-[2-(2-Metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Etoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Trifluorometoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 30 2-[2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 35 (S)-2-[2-(4-Fluoro-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,5-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,5-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 40 2-[2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 45 2-[2-(2-Bromo-4-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,4-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,4-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 50 2-[2-(2,6-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,6-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 55 2-[2-(2,4-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,4-Dimetoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,6-Diclorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 60 (S)-2-[2-(2,6-Diclorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*W*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,6-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 65 (S)-2-[2-(2,6-Difluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

ES 2 323 576 T3

(S)-2-[2-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Fluoro-3-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 5 2-[2-(5-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(5-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 10 (S)-2-[2-(4-Ciano-2-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,4-Difluoro-6-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 15 (S)-2-[2-(2,4-Difluoro-6-metoxifenil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-(Pirrolidin-1-il-metil)fenil)morfolino-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(4-(Pirrolidin-1-il-metil)fenil)morfolino-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 20 2-[2-(1-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 25 (S)-2-[2-(2-Naftil)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 (S)-2-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 30 2-[2-(Benzofuran-2-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona; y
 (S)-2-[2-(Benzofuran-2-il)morfolin-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona

o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo.

11. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R es el grupo representado por la fórmula (IV).

12. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R⁹ es un anillo de benceno.

13. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que X es CH₂.

14. El derivado de pirimidona o las sales del mismo o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que X es O.

15. Un derivado de pirimidona que se selecciona del grupo que consiste en:

2-[3-(4-Fluorobenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-(3-Benzoilpiperidin-1-il)-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[3-(2-Metoxibenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[3-(4-Metoxibenzoil)piperidin-1-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(4-Fluorobenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-(2-Benzoilmorfolina-4-il)-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;
 2-[2-(2-Metoxibenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona; y
 2-[2-(4-Metoxibenzoil)morfolina-4-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo.

ES 2 323 576 T3

16. El derivado de pirimidona o la sal del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R es el grupo representado por la fórmula (V).

17. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R¹⁰ es un anillo de benceno.

18. El derivado de pirimidona o las sales del mismo, o el solvato del mismo o el hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R¹⁰ es un anillo heterocíclico que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno, y que tiene en total de 5 a 10 átomos que constituyen el anillo.

19. Un derivado de pirimidona que se selecciona del grupo que consiste en:

2-[4-(4-Clorobenzil)piperidin-1-il]-3-metil-6-pirimidin-4-il-3*H*-pirimidin-4-ona;

o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo.

20. Un medicamento que comprende como un principio activo una sustancia seleccionada del grupo que consiste en el derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) y una sal del mismo, y un solvato del mismo y un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

21. Un inhibidor de la proteína quinasa tau 1 seleccionado del grupo que consiste en el derivado de pirimidona representado por la fórmula (I) y una sal del mismo, y un solvato del mismo y un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1.

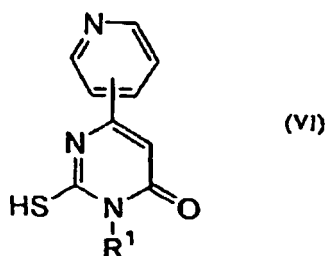
22. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad causada por la hiperactividad de la proteína quinasa tau 1.

23. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, que se usa para el tratamiento preventivo y/o terapéutico de una enfermedad neurodegenerativa.

24. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, accidentes cerebrovasculares isquémicos, síndrome de Down, derrame cerebral debido a angiopatía amiloide cerebral, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico esclerosante subagudo, parkinsonismo postencefálico, encefalitis pugilística, complejo de parkinsonismo-demencia de Guam, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, demencia vascular, lesiones traumáticas, traumatismo cerebral y de la médula espinal, neuropatías periféricas, retinopatías y glaucoma.

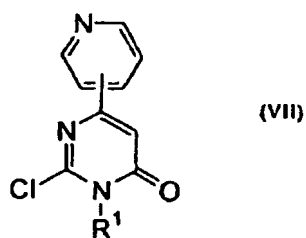
25. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en diabetes no dependiente de insulina, obesidad, enfermedad maniaco-depresiva, esquizofrenia, alopecia, cáncer de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides, leucemia de células T o B, y tumor inducido por virus.

26. Un derivado de pirimidona representado por la fórmula (IV) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂.

27. Un derivado de pirimidona representado por la fórmula (VII) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₁₂.