



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

NEUROGEN CORPORATION.

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Estados Unidos de América

Departamento o Estado

Connecticut 06405

Dirección

35 N.E. Industrial Road,

Ciudad

Branford

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 no. 72-35 piso 4o.,

Ciudad

BOGOTA COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

**1- Pamela ALBAUGH 2- Kenneth SHAW
3- Alan HUTCHISON**

Identificación

**1- 81 Long Hill Road, Clinton, Connecticut 06413,
2- 83 Steephill Road, Weston, Connecticut 06883,
3- 29 Kimberly Lane, Madlson, Connecticut 06443,
Estados Unidos de América.**

Dirección

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**PIRROLCARBOXAMIDAS FUSIONADAS; UNA NUEVA CLASE
DE LIGANDOS DE RECEPTORES CEREBRALES DE GABA**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

us.

31 de agosto de 1999

09/387.311

Convención de París.

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 10611-801-005-2:

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

CD7C 103/000 31 AGO. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención describe compuestos de pirrolcarboxamida sustituidos. Estos compuestos son agonistas, antagonistas o agonistas inversos altamente selectivos de los receptores cerebrales GABA_A o prodrogas de los agonistas, antagonistas o agonistas inversos de los receptores cerebrales GABA_A. Por lo tanto, son útiles en el diagnóstico y tratamiento de ansiedad, depresión, demencia causada por la enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño y convulsivos, sobredosis con benzodiazepinas y para mejorar la memoria. También existen compuestos farmacéuticos, incluidos compuestos farmacéuticos envasados. Los compuestos del invento también son útiles como pruebas para la localización de receptores GABA_A en muestras de tejidos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva por v/r de \$ 608.000. =	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copla de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copla certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

PIRROLCARBOXAMIDAS FUSIONADAS;
UNA NUEVA CLASE DE LIGANDOS DE RECEPTORES CEREBRALES DE GABA
ANTECEDENTES DEL INVENTO

Campo del Invento

5 El presente invento se refiere a pirrolocarboxamidas fusionados. Este invento también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de los mismos en el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Este invento también se refiere al uso
10 de los compuestos de pirrolocarboxamidas fusionados en combinación con uno o más agentes del SNC para potenciar los efectos de otros agentes del SNC. Adicionalmente, el presente invento se refiere al uso de dichos compuestos como sondas para la localización de receptores de GABA_A en secciones de tejidos.

15 Descripción de la técnica relacionada

La superfamilia de receptores de GABA_A representa una de la clase de receptor a través la cual actúa el principal neurotransmisor inhibidor, el ácido γ -aminobutírico, o GABA. Distribuido de manera amplia, aunque no uniforme, en el cerebro
20 de los mamíferos, el GABA produce muchas de sus acciones a través de un compuesto de proteínas denominado receptor GABA_A, el cual causa la alteración de en la conductancia del cloruro y la polarización de las membranas.

Se ha caracterizado varios ADNs para las subunidades de
25 receptor GABA_A. A la fecha, se han identificado al menos las subunidades 6 α , 3 β , 3 γ , 1 ϵ , 1 δ y 2 ρ . Por lo general se ha aceptado que los receptores de GABA_A nativos típicamente están compuestos de las subunidades 2 α , 2 β , y 1 γ (Pritchett & Seeburg Science 1989; 245:1389-1392 y Knight y otros, Recept. Channels

1998; 6:1-18). Evidencia de la distribución de mensaje, localización de genoma y resultados de los estudios bioquímicos sugieren que las combinaciones de receptores naturales son $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ (Mohler y otros, Neuroch. Res. 5 1995; 20(5): 631 - 636).

Las benzodiacepinas ejercen sus acciones farmacológicas interactuando con los lugares de enlace de benzodiacepina asociados con el receptor de GABA_A. Además del lugar de la benzodiacepina, el receptor de GABA_A contiene lugares de
10 interacción para varias otras clases de fármacos. Entre éstos se incluye un lugar de enlace de esteroide, un lugar de picrotoxina y un lugar de barbiturato. El lugar de benzodiacepina del receptor de GABA_A es un lugar distinto del compuesto de receptor que no se superpone con el lugar de
15 interacción para GABA u otras clases de fármaco que se enlazan con el receptor (véase, por ejemplo, Cooper, y otros, The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6th ed., 1991, pp. 145-148, Oxford University Press, Nueva York). Los primeros estudios electrofísicos indicaron que la principal acción de
20 las benzodiacepinas fue la mejora de la inhibición gabérgica. Los compuestos que se enlazan selectivamente al lugar de benzodiacepina y mejoran la capacidad del GABA para abrir los canales receptores de GABA_A son agonistas de receptores de GABA. Otros compuestos que interactúan con el mismo lugar pero
25 modulan negativamente la acción del GABA se denominan agonistas inversos. Los compuestos que pertenecen a la tercera clase se enlazan selectivamente al lugar de benzodiacepina, y aunque ejercen poco efecto sobre la actividad del GABA o ninguno en absoluto, no pueden bloquear la acción de los agoistas o

agonistas inversos de los receptores de GABA_A que actúan sobre dicho lugar. Estos compuestos se denominan antagonistas.

Los efectos moduladores alostéricos importantes de los fármacos que actúan sobre en el lugar de benzodiacepina se reconocieron pronto, y la distribución de las actividades en los distintos subtipos de receptores ha sido un área de intenso descubrimiento farmacológico. Se sabe que los agonistas que actúan en el lugar de benzodiacepina presentan efectos anxiolíticos, sedantes e hipnóticos, mientras que los compuestos que actúan como agonistas inversos en este lugar producen efectos anxiogénicos, mejora cognitiva y efectos proconvulsivos. Aunque las benzodiacepinas cuentan con una larga historia de uso farmacéutico como anxiolíticos, estos compuestos a menudo presentan varios efectos colaterales no deseados. Entre éstos se puede incluir trastornos cognitivos, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol y tendencia a la tolerancia a los fármacos y dependencia de los mismos.

Los ligandos selectivos de GABA_A también pueden actuar para potenciar los efectos de otros compuestos activos de SNC. Por ejemplo, no hay evidencia de que los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRIs) presenten una actividad antidepresiva mayor cuando se usan en combinación con ligandos selectivos de GABA_A que cuando se usan solos.

Varios compuestos se han preparado como agonistas y antagonistas de benzodiacepina. Por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos No. 3,455,943, 4,435,403, 4,596,808, 4,623,649, y 4,719,210, y la Patente Alemana No. DE 3,246,932, y Liebigs Ann. Chem. 1986, 1749 divulgan diversos agonistas y

J

antagonistas de benzodiazepina y antidepresivos y compuestos activos del sistema nervioso central.

La Patente de los Estados Unidos No. 3,455,943 divulga derivados de indol.

5 OTRAS referencias, como la Patente de los Estados Unidos No. 4,435,403 y la Patente Alemana DE 3,246,932 divulgan derivados de pirimidino[5,4-b]indoles y beta-carbolina.

Varias indol-3-carboxamidas se describen en la literatura. Véase, por ejemplo, J. Org. Chem., 42: 1883-1885 (1977); J.

10 Heterocyclic Chem., 14: 519-520 (1977). Asimismo, las Patentes de los Estados Unidos No. 5,804,686 y 6,080,873 y la Publicación Internacional PCT WO 97/26243, todas las cuales se han cedido a Neurogen Corporation, divulgan pirrolcarboxamidas fusionadas.

15

RESUMEN DEL INVENTO

En un aspecto recomendado, el presente invento proporciona pirrolcarboxamidas que se enlazan con alta afinidad y alta selectividad al lugar de benzodiazepina del receptor de GABA_A,
5 incluyendo receptores de GABA_A humano.

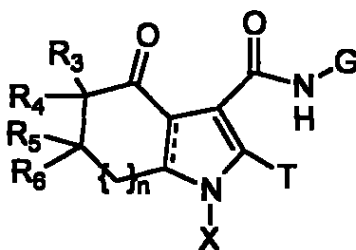
De este modo, el invento proporciona compuestos de la Fórmula I (que se muestra más adelante), y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos of la Fórmula I.

Además, el invento comprende métodos para tratar pacientes
10 que sufren de trastornos del SNC con una cantidad efectiva de un compuesto del invento. El paciente debe ser un humano u otro mamífero. El invento contempla el tratamiento de humanos, animales domesticados para compañía (mascotas) o ganado que sufre de trastornos del SNC con una cantidad efectiva de un
15 compuesto del invento.

En otro aspecto, el invento proporciona un método para potenciar las acciones de los otros compuestos activos del SNC. Este método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto del invento con otros compuestos activos del SNC.

20 Adicionalmente, el invento se refiere al uso de los compuestos del invento como sondas para la localización de receptores de GABA_A en secciones de tejido.

Por consiguiente, un aspecto amplio del invento se refiere a compuestos de la fórmula



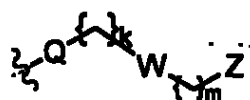
25

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

T es halógeno, hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo o alcoxi;

X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo, o alcoxi;

5 G representa



en donde

10 Q es un grupo arilo carbocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y 1 a 3 heteroátomos;

W se escoge de hidrógeno, -O-, -NH-, -NR₇-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NR₇C(=O)-, -NHS(O)₀₋₂-, -NR₇S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂NH-, -S(O)₀₋₂R₇H-, y CR₇R₈ en donde R₇ y R₈ son iguales o distintos, y representan hidrógeno, alquilo o R₇-R₈ tomados juntos representan una porción cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, en donde W no puede ser hidrógeno cuando Q es fenilo, 2- ó 3-tienilo, o 2-, 3-, ó 4 piridilo, indolilo, imidazolilo, o piridazinilo;

25 Z es hidrógeno, hidroxilo, cicloalquil(alcoxi), amino, mono- o di(alquil₁)amino, o azacicloalquilo, -O(alquilo₁), -S(O)₀₋₂(alquilo₁), -C(=O) (alquilo₁), -OC(=O) (alquilo₁), -OC(=O)H, -C(=O)O(alquilo₁), -C(=O)OH, -C(=O)NH(alquilo₁), -C(=O)NH₂, -NHC(=O) (alquilo₁),

-NHC(=O)H, -N(alquilo₁)C(=O) (alquilo₁);
 -NHS(O)₀₋₂(alquilo₁),
 -N(alquilo₁)S(O)₀₋₂(alquilo₁), -S(O)₀₋₂NH(alquilo₁),
 -S(O)₀₋₂(alquil₁)N(alquilo₁),

5 en donde alquilo₁ se escoge independientemente
 cada vez que aparece, y es recto, ramificado o
 cíclico, puede contener uno o más enlaces dobles
 o triples, y es no sustituido o sustituido con
 uno o más sustitutos seleccionados de: hidroxí,
 10 oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi, o

Z es -N(R_W)₂S(O)₀₋₂(R_S) en donde

 cada R_W es independientemente hidrógeno o alquilo en
 donde el alquilo es recto, ramificado o cíclico,
 puede contener uno o dos enlaces dobles o
 15 triples, y es no sustituido o sustituido con uno
 o más sustitutos seleccionados independientemente
 de hidroxí, oxo, halógen, amino, ciano, nitro, y
 alcoxi,

R_S es hidroxí, alcoxi, heteroarilo, arilo, o alquilo en

20 donde

 cada arilo y heteroarilo es opcionalmente
 sustituido con uno o dos alquilo, hidroxí,
 alcoxi, trifluorometilo, halógeno, amino, o
 mono- o di- alquilamino; y

25 cada alquilo es opcionalmente sustituido con
 hidroxí, alcoxi, trifluorometilo, halógeno,
 amino, mono- o di- alquilamino, arilo, o
 heteroarilo, o

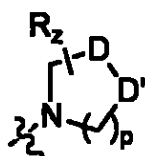
Z es fenilo o fenilalquilo en donde la porción fenilo es opcionalmente sustituida con alquilo, hidroxilo, alcoxi, trifluorometilo, halógeno, amino, o mono- o di- alquilamino, o

5 Z es 2-, 3-, o 4-piridilo, 1- o 2-imidazolilo, 1-, 2-, o 3-pirrolilo, aceditinilo, norborn-2-ilo, o adamantan-2-ilo; cada uno de los cuales puede sustituirse en un carbono terciario o un nitrógeno secundario con C₁-C₆alquilo, o

10 Z es NR₉COR₁₀ en donde R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo o cicloalquilo, o

Z es conectado, opcionalmente a través de W, a Q para formar un anillo de 1-6 miembros; o

Z representa un grupo de la fórmula:



15

en donde

p es 1, 2, ó 3;

D y D', independientemente, representan oxígeno, NR_y

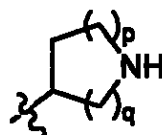
ó CHR_y con la condición de que sólo D o D' puede

20 ser NR_y en donde cada R_y es hidrógeno o alquilo;

o y

R₂ es hidrógeno o alquilo, o

Z representa un grupo de la fórmula:



en donde

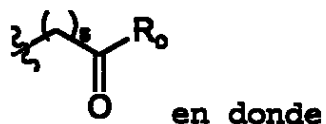
25

p es 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, ó 2;

R₁ es hidrógeno o alquilo; o

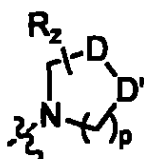
un grupo de la fórmula:



5 s es 0, 1, 2 ó 3, y la suma de s y m no es menor que 1;

R₀ es hidroxí, C₁-C₆alcoquí, amino, mono- o di-
alquilamino en donde cada alquilo es
opcionalmente sustituido con amino, mono- o
10 dialquilamino, o

R₀ es un grupo de fórmula



en donde p, D, D', y R₁ son como se han definido
antes;

15  y  independientemente representan una cadena
de carbono opcionalmente sustituida con hidrógeno,
halógeno, oxo, ciano, nitro, amino, mono o
dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo,
trifluorometilo, trifluorometoxi o cicloalquilo de
20 cadena recta o ramificada;
en donde

k es 0, 1, 2, ó 3;

m es 0, 1, 2, ó 3; y

 representa una cadena de carbono opcionalmente
25 sustituida con R₅ y R₆ y n es 0, 1, 2, ó 3;

11

R₃, R₄, R₅, and R₆ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre hidrógeno, alquilo, -COR₁₁ ó -CO₂R₁₁ en donde R₁₁ es alquilo o cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono; ó -CONR₁₂R₁₃ en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono, fenilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, ó NR₁₂R₁₃ forma un grupo heterocíclico que es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o N-alquil piperazinilo; o

R₃-R₄ pueden tomarse juntos para formar una porción cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono; o

R₅-R₆ pueden tomarse juntos para formar una porción cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono; y

en donde cada grupo alquilo que forma un sustituto de R₃, R₄, R₅, o R₆ o una porción de éste puede sustituirse con hidroxí o mono- o dialquilamino en donde cada alquilo es independientemente alquilo o cicloalquilo.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Además de los compuestos de la Fórmula I antes descrita, el invento también comprende compuestos de la misma fórmula general y las farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

T es halógeno, hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆ amino, alquilo o C₁-C₆ alcoxi;

X es hidrogen, hidroxí, amino, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alcoxi;

10 G representa



en donde

Q es fenilo, 2- o 3-tienilo, o 2-, 3-, o 4 piridilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, piridazinilo, 1,4-benzodioxacinilo, 1,3-benzodioxolilo o imidazo[1,2-a]piridinilo, todos los cuales se pueden substituir con uno o más hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino;

20 W se selecciona de hidrógeno, -O-, -NH-, -NR₇-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -OC(=O), -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NR₇C(=O)-, -NHS(O)₀₋₂-, -NR₇S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂NH-, -S(O)₀₋₂R₇H-, y CR₇R₈ en donde R₇ y R₈ son iguales o diferentes, y representan hidrógeno, alquilo, o R₇-R₈ tomados juntos representan porción cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, en donde W no puede hidrogeno

cuando Q es fenilo, 2- o 3-tienilo, o 2-, 3-, o 4
piridilo, indolilo, imidazolilo, o piridazinilo;

Z es hidrógeno, hidroxilo, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₆ alcoxi),
amino, mono- o di(C₁-C₆ alquil₁)amino, o C₃-C₇
azacicloalquilo, -O(C₁-C₆ alquilo₁), -S(O)₀₋₂(C₁-C₆
5 alquilo₁), -C(=O) (C₁-C₆ alquilo₁), -OC(=O) (C₁-C₆
alquilo₁), -OC(=O)H, -C(=O)O(C₁-C₆ alquilo₁), -
C(=O)OH, -C(=O)NH(C₁-C₆ alquilo₁), -C(=O)NH₂, -
NHC(=O) (C₁-C₆ alkyl₁), -NHC(=O)H, -N(C₁-C₆
10 alquilo₁)C(=O) (C₁-C₆ alquilo₁), -NHS(O)₀₋₂(C₁-C₆
alquilo₁), -N(C₁-C₆ alquil₁)S(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquilo₁), -
S(O)₀₋₂NH(C₁-C₆ alquilo₁), o
-S(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquil₁)N(C₁-C₆ alquilo₁),

en donde C₁-C₆ alquilo₁ se selecciona
15 independientemente cada vez que aparece, y es
recto, ramificado o cíclico, puede contener uno
o dos enlaces dobles o triples, y es no
sustituido o substituido con uno o más
sustitutos seleccionados de hidroxilo, oxo,
20 halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi, o

Z es -N(R_x)₂S(O)₀₋₂(R_s) en donde

cada R_x es independientemente hidrógeno o alquilo en
donde el alquilo es recto, ramificado o cíclico,
puede contener uno o más enlaces dobles o triples,
25 y es no sustituido o substituido con uno o más
sustitutos independientemente seleccionados de
hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y
alcoxi,

R₈ es hidroxí, alcoxi, o alquilo en donde el alquilo es
opcionalmente substituido con hidroxí, alcoxi,
triflourometilo, halógeno, amino, mono- o di-
alquilamino, arilo o heteroarilo,

5 Z es fenilo o fenil(C₁-C₆)alquilo en donde la porción
fenilo es opcionalmente sustituida con C₁-C₆ alquilo,
hidroxí, C₁-C₆ alcoxi, trifluorometilo,
trifluorometoxi, halógeno, amino, o mono- o diC₁-C₆
alquilamino, o

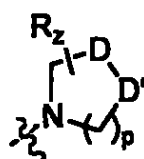
10 Z es 2-, 3-, o 4-piridilo, 1- o 2-imidazolilo, 1-, 2-, o
3-pirrolilo, o adamantan-2-ilo; cada uno de los
cuales puede substituirse con un carbono terciario o
un nitrógeno a secundario con C₁-C₆alquilo, o

Z es NR₉COR₁₀ en donde R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes y
15 representan hidrógeno o C₁-C₆ alquilo o C₃-C₇
cicloalquilo, o

Z se conecta, opcionalmente a través de W, a Q para formar
un anillo de 1-6 miembros; o

Z representa un grupo de la fórmula:

20



en donde

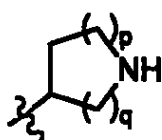
p es 1, 2, ó 3;

D y D', independientemente, representan oxígeno, NR_y
o CHR_y, con la condición de que sólo D o D' puede
25 ser NR_y donde cada R_y es hidrógeno o C₁-C₆
alquilo; o y

R₂ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo, o

A

Z representa un grupo de la fórmula:

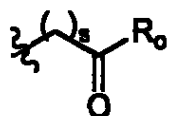


en donde

p es 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, ó 2;

5 R_z es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; o
un grupo de la fórmula:

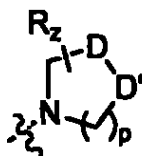


en donde

s es 0, 1, 2 o 3, y la suma de s y m no es menor que
1;

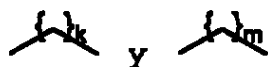
10 R_0 es hidroxil, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di-
 C_1-C_6 alquilamino en donde cada alquilo es, por
separado, opcionalmente sustituido con amino,
mono- o di- C_1-C_6 alquilamino, o

R_0 es un grupo de la fórmula



15

en donde p, D, D', y R_z son como se han definido
antes;



y independientemente representan una cadena

de carbono opcionalmente sustituida con hidrógeno,
20 halógeno, oxo, ciano, nitro, amino, mono o di-
 C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6
alquino, trifluorometilo, trifluorometoxi, o
ciclo- C_1-C_6 alquilo de cadena recta o ramificada;

1b
en donde

k es 0, 1, 2, ó 3;

m es 0, 1, 2, ó 3; y

~~Ln~~ representa una cadena de carbono opcionalmente
5 sustituida con R₅ y R₆ y n es 0, 1, 2, ó 3;

R₃, R₄, R₅, y R₆ son iguales o diferentes, y se
seleccionan independientemente cada vez que aparecen
de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, -COR₁₁ ó -CO₂R₁₁ en donde
R₁₁ es C₁-C₆alquilo o C₃-C₇ cicloalquilo; o

10 -CONR₁₂R₁₃ en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan
independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇
cicloalquilo, fenilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, o NR₁₂R₁₃
forma un grupo heterocíclico que es es morfolinilo,
piperidinilo, pirrolidinilo, o N-alquil piperazinilo;

15 o

R₃-R₄ pueden tomarse juntos para formar una porción
cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono; o

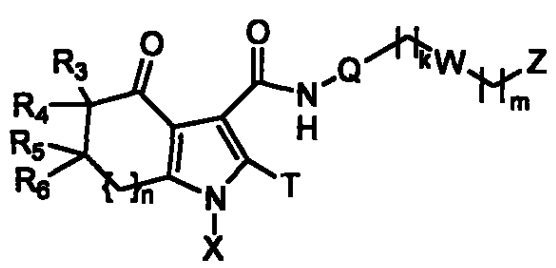
R₅-R₆ pueden tomarse juntos para formar una porción
cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono; y

20 en donde cada grupo alquilo forma un sustituto R₃, R₄, R₅, o
R₆, o una porción de los mismos puede sustituirse
independientemente con hidroxilo o mono- o dialquilamino en donde
cada alquilo es independientemente C₃-C₇ alquilo o cicloalquilo
que tiene 3-7 átomos de carbono atoms. Dichos compuestos se
25 denominarán compuestos de Fórmula Ia. Compuestos particulares
del invento también incluyen compuestos de la Fórmula I en
donde Q es fenilo o piridilo (compuestos de Fórmula Ib) y
compuestos de Fórmula I en donde Q es fenilo o piridilo; y el

grupo  o bien el grupo  se sustituye con oxo (compuestos de Fórmula Ic).

Cuando W es hidrogeno, m es 0 y Z está ausente, obteniéndose grupos Q que están opcionalmente con alquilo en donde el alquilo es opcionalmente sustituido como se ha definido antes.

Asimismo, el presente invento comprende compuestos de la Fórmula II:



10

Fórmula II

y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:

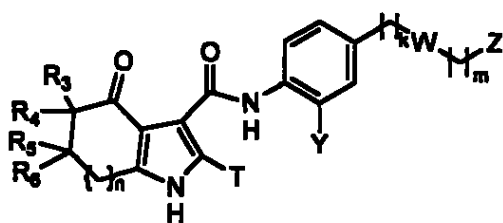
en donde

n, k, m, R₃-R₆, X, T, W, y Z son como se define para la Fórmula I;

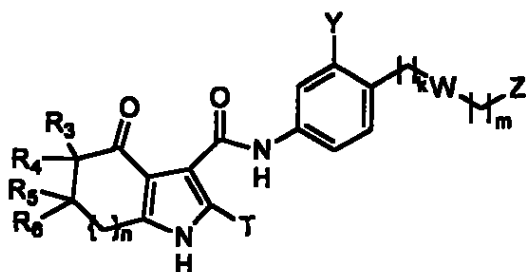
15

Q es fenilo o piridilo sustituido hasta con 4 grupos Y, en donde Y se selecciona independientemente cada vez que aparece de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino. Los compuestos de la Fórmula II, incluyendo los compuestos de la Fórmula IIa, Fórmula IIb, Fórmula IIc, y Fórmula IID se muestran a continuación

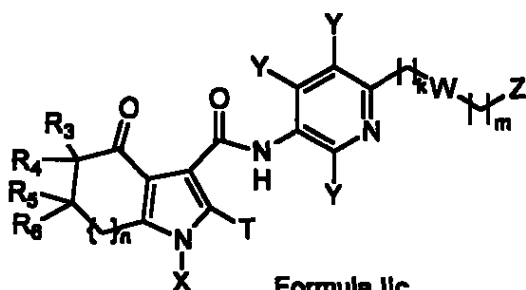
20



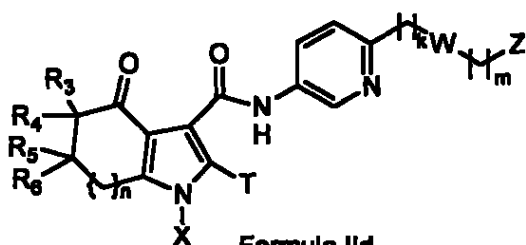
Formula IIa



Formula IIb



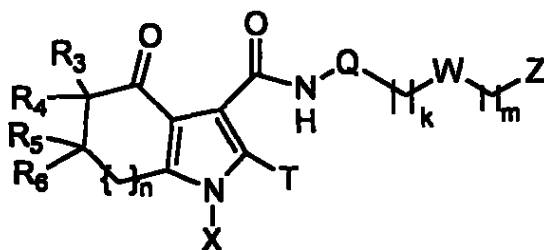
Formula IIc



Formula IId

5

El presente invento también comprende compuestos de la
Fórmula III

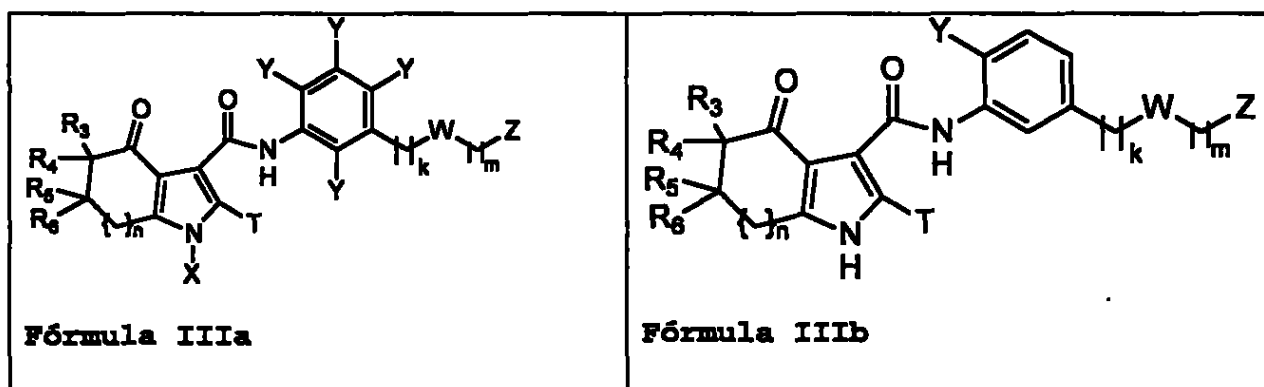


Fórmula III

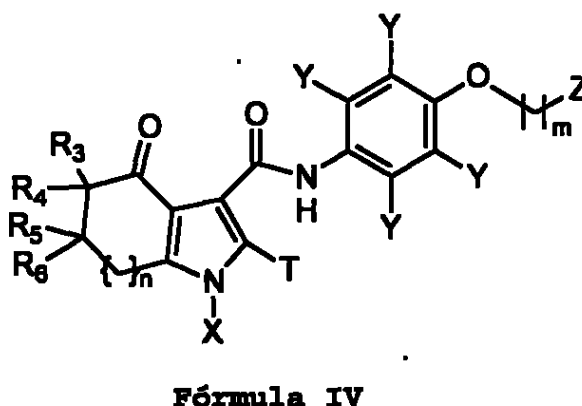
10 y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:
en donde

n, k, m, R₃-R₆, X, T, W, y Z son como se define para la Fórmula I;

Q es fenilo o piridilo sustituido hasta con 4 grupos Y, en donde Y se selecciona independientemente cada vez que aparece de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino. Compuestos particulares de la Fórmula III incluyen compuestos de la Fórmula IIIa y Fórmula IIIb que se muestran a continuación.



El presente invento también comprende compuestos de la Fórmula IV

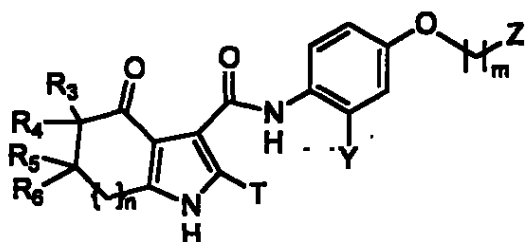


y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:

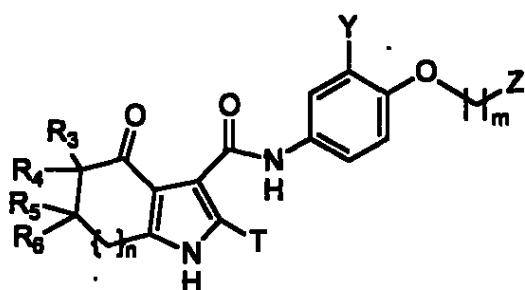
en donde

n, m, R₃-R₆, X, T, W, y Z son como se define para la Fórmula I; Q es fenilo o piridilo sustituido hasta con 4 grupos Y, en donde Y se selecciona independientemente cada vez que aparece de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi,

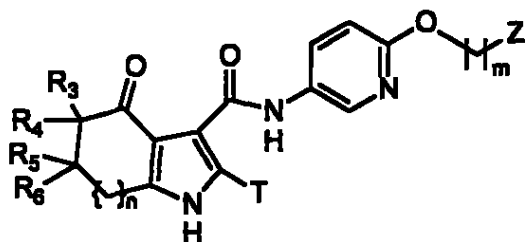
20
 20
 ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino. Como compuestos de la Fórmula IV se incluyen particularmente los compuestos de la Fórmula IV-1, Fórmula IV-2, y Fórmula IV-3, que se muestran a continuación.



Fórmula IV-1



Fórmula IV-2



10 Fórmula IV-3

Los compuestos recomendados de la Fórmula IV, IV-1, IV-2, y IV-3 son aquellos compuestos en donde Z es un grupo -OR y R es hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustitutos seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi.

15

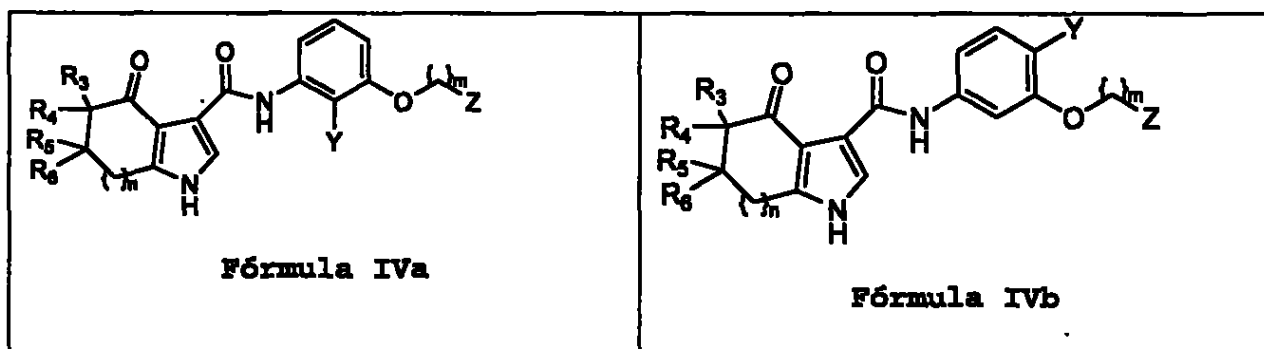
Otros compuestos recomendados de la Fórmula IV, IV-1, IV-2, y IV-3 son aquellos en donde Z es un grupo -NR_aR_b, en donde

20

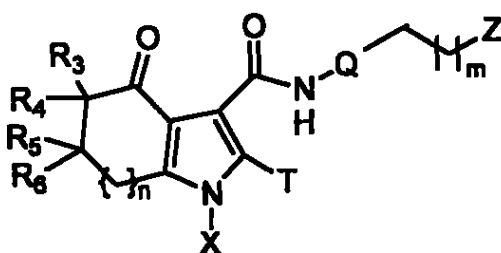
R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o alquilo en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado, o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustitutos seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

R_a y R_b pueden unirse para formar un anillo de heterocicloalquilo.

Como compuestos de la Fórmula IV también se incluyen los
10 compuestos de la Fórmula IVa y IVb:



El presente invento también incluye los compuestos de la
Fórmula V.



15

Fórmula V

en donde

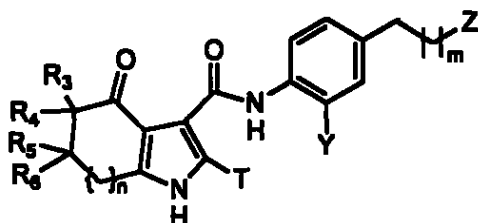
n, m, R_3 - R_6 , X, T, W, y Z son como se han definido para la
Fórmula I;

Q es fenilo o piridilo sustituido con hasta 4 grupos Y, en

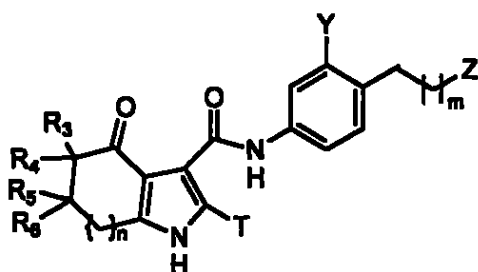
20 donde Y se selecciona independientemente, cada vez que aparece,

de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

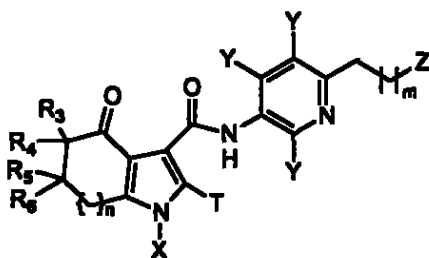
Como compuestos de la Fórmula V se incluyen particularmente los compuestos de la Fórmula Va, Fórmula Vb



Fórmula Va



Fórmula Vb

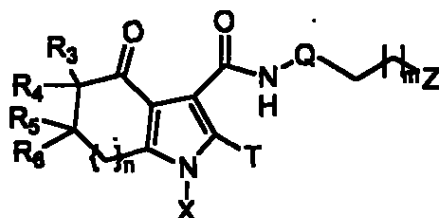


Fórmula Vc

Los compuestos especialmente recomendados de la Fórmula V, Va, Vb, y Vc son compuestos en donde Z es un grupo -NR_aR_b en donde R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o más enlaces dobles o triples, y es sustituido o sustituido con uno o más sustitutos seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

R_a y R_b pueden unirse para formar un anillo de heterocicloalquilo.

El presente invento también comprende compuestos de la
Fórmula VI.



5

Fórmula VI

y las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables:

en donde

n, m, R₃-R₆, X, T, y Z son como se definen para la Fórmula I;

Q es fenilo o piridilo sustituido hasta con 4 grupos Y, en

10 donde Y se selecciona independientemente, cada vez que aparece,

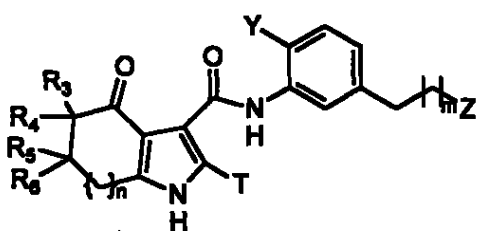
de hidrógeno, hidroxí, halógen, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi,

ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

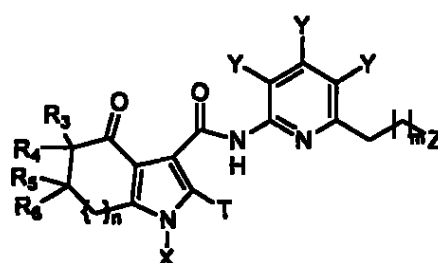
Como compuestos de la Fórmula VI se incluyen particularmente

los compuestos de la Fórmula VIa y Fórmula VIb (que se muestran

15 a continuación).

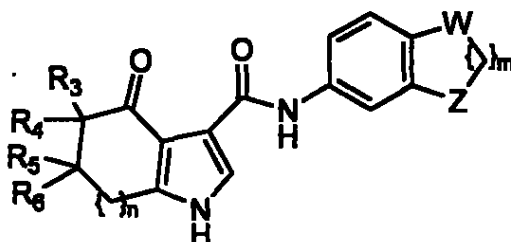


Fórmula VIa



Fórmula VIb

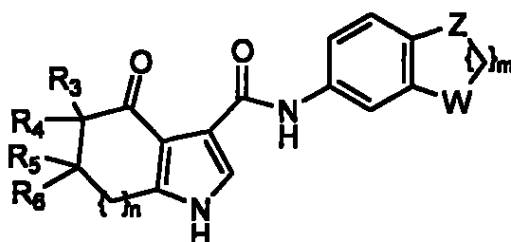
El presente invento también comprende compuestos de la
Fórmula VII.



VII

en donde W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se definen para la Fórmula I.

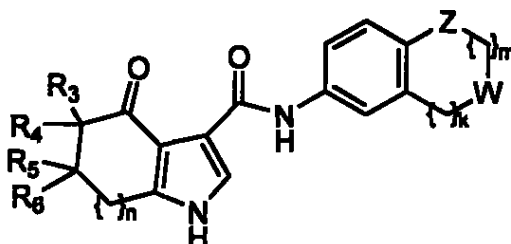
El presente invento también comprende compuestos de la
5 Fórmula VIII.



VIII

en donde W, Z, m, n, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se han definido para la Fórmula I.

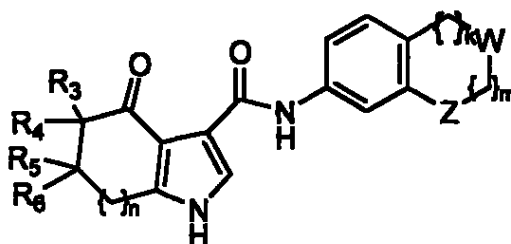
10 El presente invento también comprende compuestos de la Fórmula IX.



IX

en donde W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se han
15 definido para la Fórmula I.

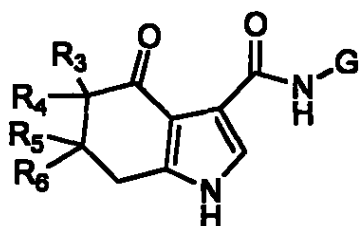
Asimismo, el presente invento comprende compuestos de la Fórmula X.



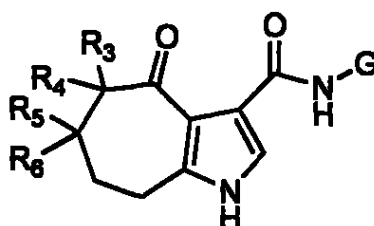
X

en donde W, Z, k, m, n, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se definen para la Fórmula I.

Compuestos recomendados del invento son aquellos en donde n es 1 ó 2. Se recomienda particularmente aquellos en donde X y T son hidrógeno. De este modo, los compuestos recomendados del invento tienen fórmulas A1 y B1.

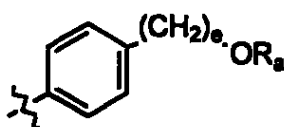


A1



B1

Los sustitutos G recomendados del invento incluyen los siguientes:

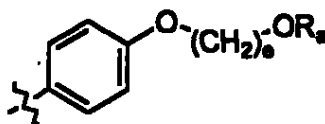


A

en donde R_a representa hidrógeno o alquilo, en donde el alquilo es opcionalmente halogenado; y e es un número entero entre 1 y 3.

Los sustitutos G más recomendados de la fórmula A incluyen aquellos en donde e es 1, 2, ó 3, y R_a es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo. Se recomienda particularmente sustitutos G de la fórmula A en donde e es 1, 2, ó 3, y R_a es hidrógeno o metilo.

Otro sustituto G recomendado es la fórmula siguiente:



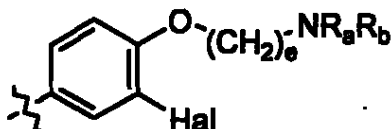
B

en donde R_a representa hidrógeno o alquilo, en donde el alquilo es opcionalmente halogenado; y

5 e es un número entero entre 1 y 3.

Los sustitutos G más recomendados de la fórmula B incluyen aquellos en donde e es 1, 2, ó 3; y R_a es hidrógeno, metilo o etilo. Los sustitutos G particularmente recomendados de fórmula B incluyen aquellos en donde e es 1 ó 2, y R_a es
10 hidrógeno o metilo.

Otro sustituto G recomendado en la siguiente fórmula:



C

en donde

15 Hal representa un halógeno, de preferencia fluoro, bromo, o cloro;

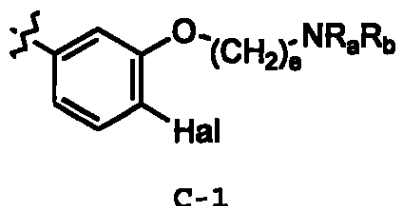
R_a y R_b independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, C_3 - C_7 cicloalquilo- C_1 - C_6 alquilo en donde el grupo cicloalquilo puede
20 sustituirse con halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, o mono- o di- C_1 - C_6 alquilamino; y

e es un número entero entre 2 y 3.

Los compuestos recomendados que tienen la fórmula C como el grupo G incluyen aquellos en donde Hal es fluoro y e es 2,
25 3, o 4.

Los sustitutos G más recomendados de la fórmula C incluyen aquellos en donde R_a es hidrógeno, metilo o etilo; y R_b es hidrógeno. Los sustitutos G particularmente recomendados de la fórmula C incluyen aquellos en donde e es 2; R_a es hidrógeno o metilo; y R_b es hidrógeno.

Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:



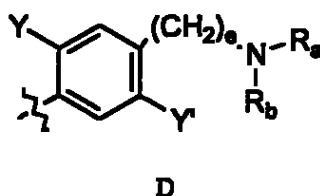
en donde

Hal representa un halógeno, de preferencia fluoro, bromo, o cloro;

R_a y R_b independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, C_3 - C_7 cicloalquil- C_1 - C_6 alquilo en donde el grupo cicloalquilo puede sustituirse con halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, o mono- o di- C_1 - C_6 alquilamino; y e es un número entero entre 2 y 3.

Los compuestos recomendados que tienen la fórmula C-1 como el grupo G incluyen aquellos en donde Hal es fluoro y e es 2, 3, ó 4.

Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:



en donde R_a representa hidrógeno, alquilo, o C_3 -7 cicloalquilo, o un grupo de la fórmula:

D-1

en donde R_a representa hidrógeno, alquilo, o C_3-7 cicloalquilo; y

R_b representa hidrógeno, alquilo, o acilo; o

5 R_a y R_b independientemente representan hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-7 cicloalquil C_1-C_6 alquilo; y

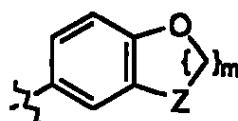
Y e Y' independientemente representan hidrógeno o halógeno; y

e es un número entero entre 1 y 3.

10 Sustitutos G de fórmula D más recomendados son aquellos en donde Y es hidrógeno o flúor; y e es 1 ó 2. Sustitutos G particularmente recomendados de fórmula D son aquellos en donde Y es hidrógeno o flúor; e es 1 ó 2; R_a es hidrógeno, C_1-3 alquilo, o ciclopropilo, y R_b es hidrógeno, metilo, o acilo.

15 Otros sustitutos G particularmente recomendados de fórmula D son aquellos en donde Y es hidrógeno e Y' es flúor. Otros grupos G particularmente recomendados de Fórmula D son aquellos en donde e es 1 ó 2; R_a es hidrógeno, C_1-3 alquilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo, y R_b es hidrógeno, metilo, o
20 acilo.

Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:



E

en donde Z es oxígeno, nitrógeno, o metileno; y m es 1 ó 2.

25 Sustitutos G particularmente recomendados de la fórmula E son aquellos en donde Z es oxígeno, y m es 1 ó 2. Otros

sustitutos G particularmente recomendados de fórmula E son aquellos en donde Z es nitrógeno, y m es 1 ó 2.

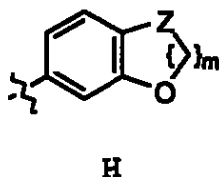
Otro sustituo G recomendado es la siguiente fórmula:



en donde Z es oxígeno o nitrógeno; y m es 1 ó 2.

Sustitutos G particularmente recomendados de fórmula F son aquellos en donde Z es nitrógeno, y m es 1 ó 2.

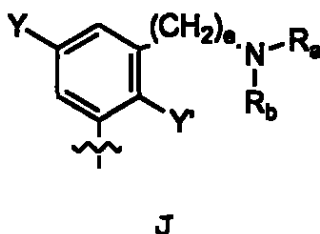
10 Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:



en donde Z es oxígeno, nitrógeno, o metileno; y m es 1 ó 2.

Sustitutos G particularmente recomendados de fórmula H son aquellos en donde Z es nitrógeno, y m es 1 ó 2.

Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:



en donde R_a representa hidrógeno, alquilo, o C_3-7 cicloalquilo;

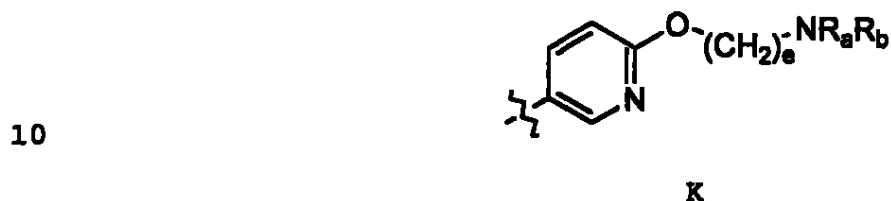
R_b representa hidrógeno, alquilo, o acilo;

Y e Y' independientemente representan hidrógeno o halógeno; y

e es un número entero entre 1 y 3.

Los sustitutos G más recomendados de fórmula J son aquellos en donde Y e Y' son independientemente hidrógeno o flúor; y e es 1 ó 2. Sustitutos G particularmente recomendados de la fórmula J son aquellos en donde Y e Y' son independientemente hidrógeno o flúor; e es 1 ó 2; R_a es hidrógeno, C₁₋₃ alquilo, o ciclopropilo, y R_b es hidrógeno, metilo, o acilo.

Otro sustituto G recomendado es la siguiente fórmula:

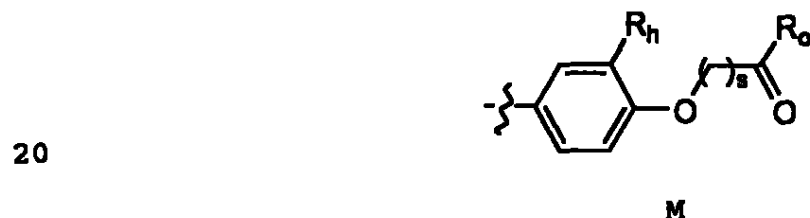


en donde

R_a y R_b independientemente representan hidrógen, C_{1-C₆} alquilo, C_{3-C₇}cicloalquilo, C_{3-C₇}cicloalquilC_{1-C₆}alquilo en donde el grupo cicloalquilo puede sustituirse con halógeno, C_{1-C₆} alquilo, C_{1-C₆} alcoxi, o mono- o diC_{1-C₆} alquilamino; y

e es un número entero entre 2 y 3.

Otro sustituto G se representa por la siguiente fórmula:



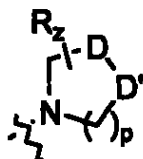
en donde

R_h es hidrógeno, halógeno, C_{1-C₆}alquilo, C_{1-C₆}alcoxi, o trifluorometilo;
s es 0, 1, 2 ó 3, y la suma de s y m no es

menor que 1;

R_6 es hidroxí, C_1 - C_6 alcoxi, amino, mono- o di C_1 - C_6 alquilamino en donde cada alquilo es, por separado, opcionalmente sustituido con amino, mono- o di C_1 - C_6 alquilamino, o

R_6 es un grupo de fórmula

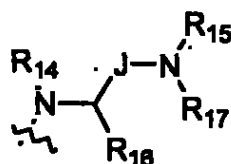


p es 1, 2, ó 3;

D y D' independientemente representan

oxígeno, NR_y ó CHR_y , con la condición de que sólo D o D' puede ser NR_y en donde cada R_y es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo; o y R_2 es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo.

Los grupos M recomendados son aquellos en donde R_h es hidrógeno o halógeno, más preferiblemente flúor, y R_6 es un grupo de la fórmula:



en donde

R_{14} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

R_{15} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

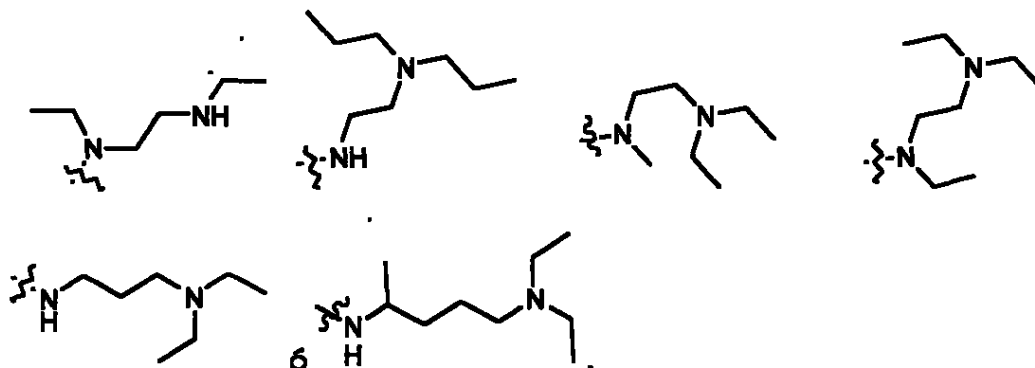
R_{16} es hidrógeno, etilo, o metilo;

R_{17} es C_1 - C_6 alquilo; y

J es un grupo C_1 - C_4 alquilenó, de preferencia metileno, etileno, o propileno.

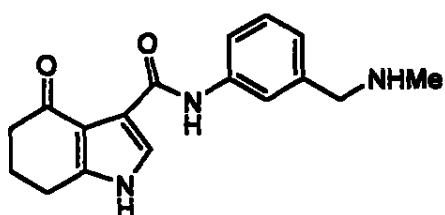
Los grupos de la Fórmula M particularmente recomendables incluyen aquellos en donde s es 1, y R₆ es etoxi, hidroxí, etilamino, dietilamino, morfolinilo, piperazinilo, 4-metilpiperazinilo,

5

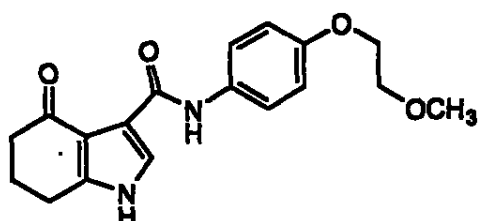


Los compuestos de la Fórmula I - X anteriores (incluyendo
 10 todas las subfórmulas como IIb, IIC, etc.), presentan valores
 K_i menores que 100 nM en el receptor de GABA_A según se determinó
 mediante un ensayo de enlace de receptor de GABA_A, en especial
 los compuestos recomendados de las Fórmulas I - X presentan
 valores K_i menores que 10 nM en el receptor de GABA_A receptor
 15 según se determinó por ensayo de enlace de receptor de GABA_A.

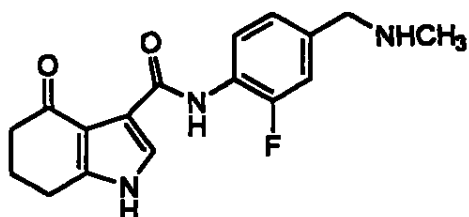
Los compuestos representativos del invento se muestran en
 la Tabla 1 que se incluye a continuación.

Tabla 1

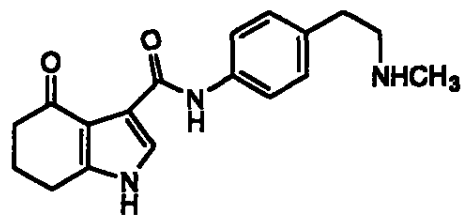
Compuesto 1



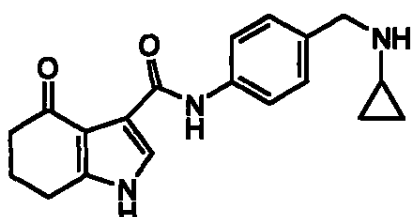
Compuesto 2



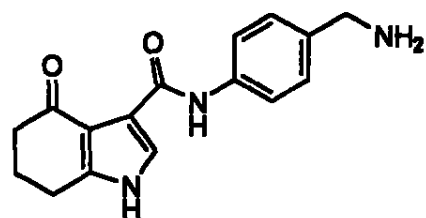
Compuesto 3



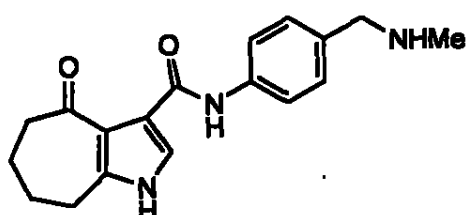
Compuesto 4



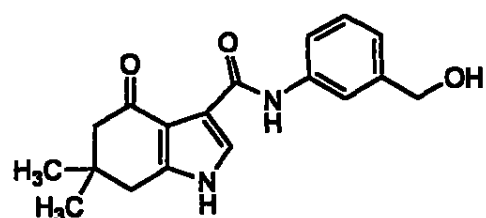
Compuesto 5



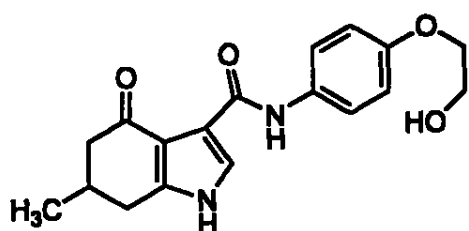
Compuesto 6



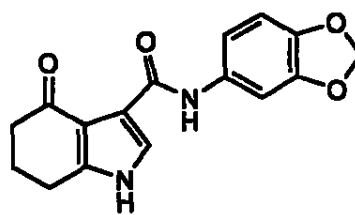
Compuesto 7



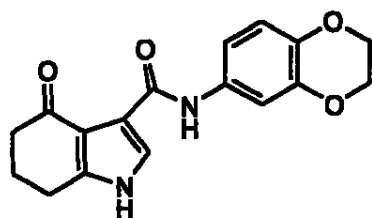
Compuesto 8



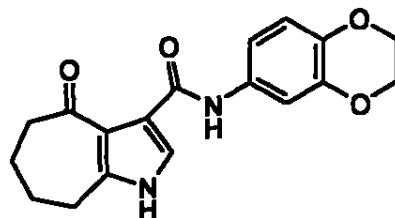
Compuesto 9



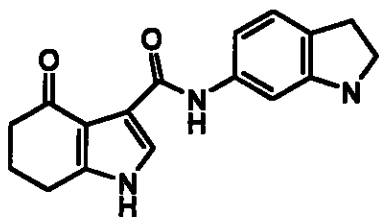
Compuesto 10



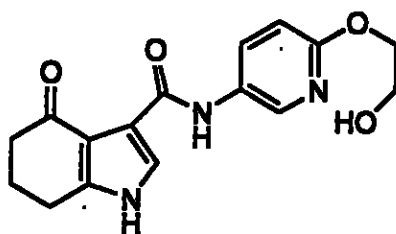
Compuesto 11



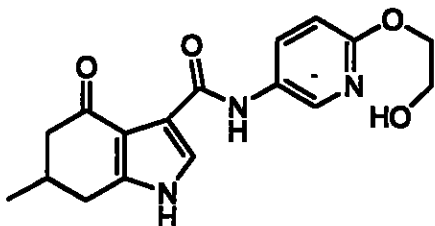
Compuesto 12



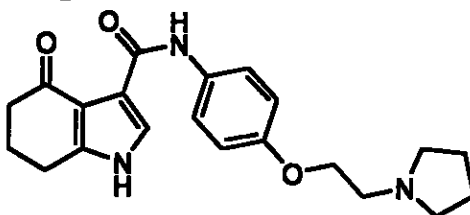
Compuesto 13



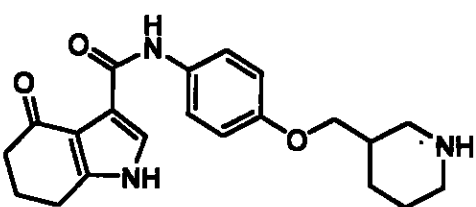
Compuesto 14



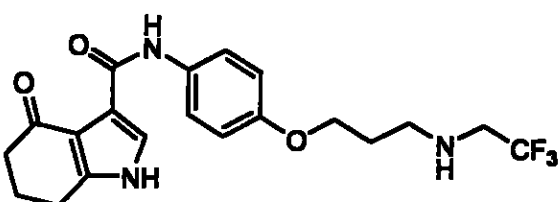
Compuesto 15



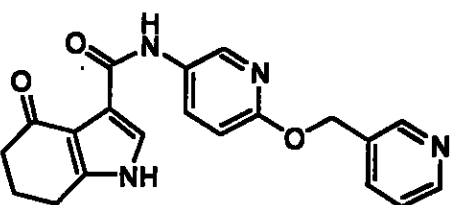
Compuesto 47



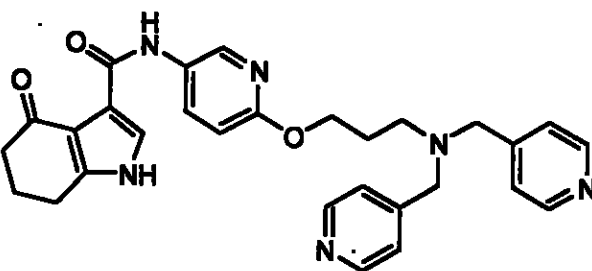
Compuesto 86



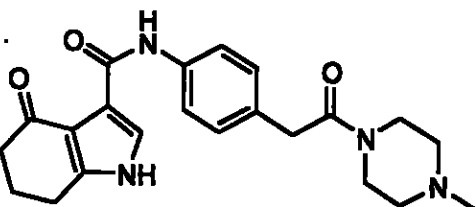
Compuesto 95



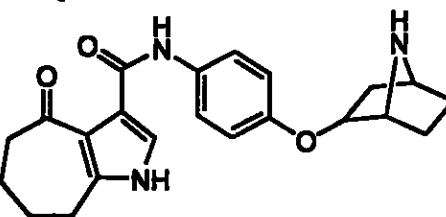
Compuesto 115



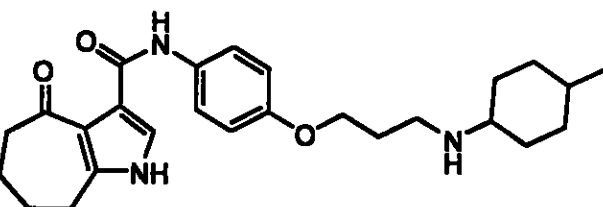
Compuesto 145



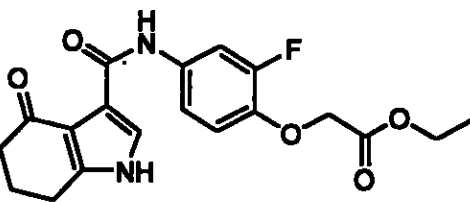
Compuesto 148



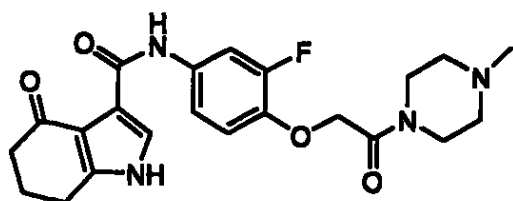
Compuesto 149



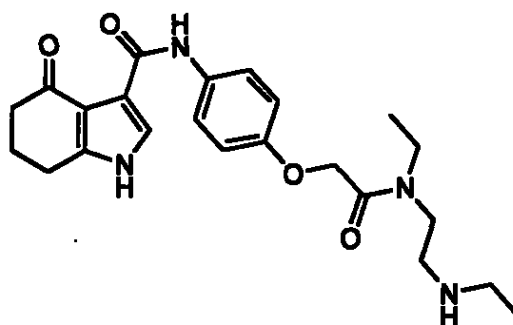
Compuesto 179



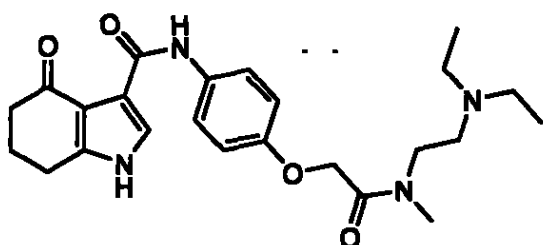
Compuesto 222



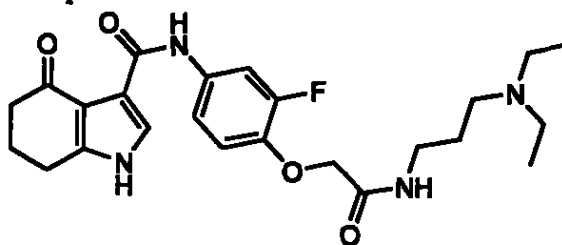
Compuesto 226



Compuesto 227

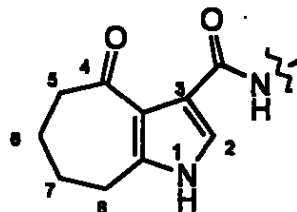
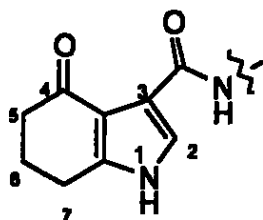


Compuesto 229



Compuesto 235

La siguiente numeración convencional se usa para identificar posiciones en los sistemas de anillos en los compuestos del invento:



5

Entre los compuestos representativos del presente invento, incluidos en la Fórmula I, se encuentran, a título enunciativo, los compuestos de la Tabla I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos como el clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfinico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanoico como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en donde n es 0-4, y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición atóxicas farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos representativos del presente invento, incluidos en la Fórmula I, se encuentran, sin carácter limitativo, los compuestos de la Tabla 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. Asimismo el presente invento
5 comprende profármacos acilados de los compuestos de la Fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán los distintos métodos sintéticos que se pueden emplear para preparar sales de adición atóxicas farmacéuticamente aceptables y profármacos acilados de los compuestos incluidos en la Fórmula I.

10 El presente invento se refiere a compuestos de pirrolcarboxamidas fusionadas que se enlazan con alta afinidad al lugar de la benzodiazepina de los receptores de GABA_A, incluyendo receptores de GABA_A humanos. Este invento también incluye compuestos como los que se enlazan con alta
15 selectividad al lugar de benzodiazepina de los receptores de GABA_A, incluyendo receptores de GABA_A humanos. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría en particular, se considera que la interacción de los compuestos de la Fórmula I con el lugar de la benzodiazepina produce la utilidad farmacéutica de estos
20 compuestos.

El invento también comprende métodos para tratar a pacientes que necesitan dicho tratamiento con una cantidad de compuesto del invento suficiente para alterar los síntomas de un trastorno del SNC. Los compuestos del invento que actúan
25 como agonistas en los subtipos de receptores $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ son útiles para tratar los trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de ansiedad generalizado; trastornos de tensión, incluyendo tensión post-traumática, y trastornos de tensión agudos. Los

compuestos del invento que invento que actúan como agonistas en los subtipos de receptor $\alpha_2\beta_1\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_1\gamma_2$ también son útiles para el tratamiento del trastorno depresivo o bipolar y en el tratamiento de los trastornos del sueño. Los compuestos del

5 invento que actúan como agonistas inversos en el subtipo de receptor $\alpha_5\beta_1\gamma_2$ ó $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_1\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos, incluyendo los originados por el síndrome de Down, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, y la apoplejía

10 producida por la demencia. Los compuestos del invento que actúan como agonistas en el subtipo de receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de trastornos convulsivos como la epilepsia. Los compuestos que actúan como antagonistas en el lugar de la benzodiacepina son útiles son útiles para revertir

15 el efecto de la sobredosis de benzodiacepina y en el tratamiento de la adicción a drogas y alcohol.

Las enfermedades y/o los trastornos que también pueden tratarse usando compuestos y composiciones de acuerdo con el invento incluyen:

20 Depresión, por ejemplo, depresión, depresión atípica, trastorno bipolar, fase depresiva del trastorno bipolar.

Ansiedad, por ejemplo, trastorno de ansiedad general (GAD), agorafobia, trastorno de pánico +/- agorafobia, fobia social, fobia específica, trastorno de estrés post-traumático,

25 trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), distimia, trastornos de adaptación con afectación del estado de ánimo y ansiedad, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de tensión

aguda por ansiedad anticipatoria, trastornos de adaptación, ciclotimia.

Trastronos del Sueño, por ejemplo, trastornos del sueño incluyendo insomnio primario, trastorno del sueño del ritmo circadiano, dissomnio NOS, parasomnias, incluyendo trastorno de pesadillas, trastorno del terror al sueño, trastorno del sueño secundario a la depresión y/o ansiedad u otros trastornos mentales, trastorno del sueño inducido por sustancias.

Trastorno Cognitivo, por ejemplo, trastorno cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno cognitivo leve (MCI), disminución cognitiva relacionada con la edad (ARCD), apoplejía, daño cerebral traumático, demencia asociada al SIDA y demencia asociada con la depresión, ansiedad o psicosis.

Trastornos de Déficit de Atención, por ejemplo, Trastorno de Déficit de Atención (ADD), Desorden de Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD).

El invento también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos del invento, incluyendo composiciones farmacéuticas empacadas para tratar trastornos sensibles a la modulación del receptor de GABA_A, por ejemplo, tratamiento de la ansiedad, depresión, trastornos del sueño o trastorno cognitivo por modulación del receptor de GABA_A. Las composiciones farmacéuticas empacadas incluyen un envase que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador de receptor de GABA_A conforme se ha descrito antes e instrucciones (por ejemplo, una etiqueta) que señalen que el ligando de receptor de GABA_A contenido debe usarse para tratar

un trastorno sensible a la modulación de receptor de GABA_A en el paciente.

En otro aspecto, el invento proporciona un método para potenciar las acciones de otros compuestos activos del SNC, lo cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto del invento en combinación con otro compuesto activo del SNC. Dichos compuestos activos del SNC incluyen, a título enunciativo: para la ansiedad, agonistas y antagonistas de receptor de serotonina (por ejemplo, 5-HT_{1A}); para la ansiedad y depresión, antagonistas de receptor de neurocinina o antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF₁); para los trastornos del sueño, agonistas de receptor de melatonina; y para los trastornos neurodegenerativos, como la demencia de Alzheimer, agonistas nicotínicos, agentes muscarínicos, inhibidores de acetilcolinesterasa y agonistas de receptor de dopamina. Particularmente, el invento proporciona un método para potenciar la actividad antidepresiva de los inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRIs) administrando una cantidad efectiva de un compuesto agonista de GABA del invento en combinación con SSRI.

La administración de la combinación puede realizarse de manera análoga a la que se divulga en Da-Rocha, y otros, *J. Psychopharmacology* (1997) 11(3) 211-218; Smith, y otros, *Am. J. Psychiatry* (1998) 155(10) 1339-45; o Le, y otros, *Alcohol and Alcoholism* (1996) 31 Suppl. 127-132. Véase también, la discusión del uso del ligando de receptor de GABA_A 3-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(1-metil-1,2,3-triazol-4-il) metiloxi-1,2,4-triazolo [3,4-a]ftalzina en combinación con agonistas nicotínicos, agonistas muscarínicos, e inhibidores de

acetilcolinesterasa, en las publicaciones internacionales PCT No. WO 99/47142, WO 99/47171, y WO 99/47131, respectivamente. A este respecto, véase también la publicación Internacional PCT No. WO 99/37303 acerca de la discusión del uso de una clase de
5 ligando de receptor de GABA_A, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinas, en combinación con SSRIs.

El presente invento también pertenece a métodos para inhibir el enlace de los compuestos de benzodiazepina, como Ro15-1788, a los receptores de GABA_A. Dichos métodos implican
10 hacer que un compuesto del invento entre en contacto con células que expresan receptores de GABA_A, en donde el compuesto está presente en una concentración suficiente para inhibir el enlace de la benzodiazepina a los receptores de GABA_A *in vitro*. Este método incluye inhibir el enlace de los compuestos de
15 benzodiazepina a los receptores de GABA_A *in vivo*, por ejemplo, en un paciente al que se le administra una cantidad de compuesto de la Fórmula I que sería suficiente para inhibir el enlace de los compuestos de benzodiazepina a los receptores de GABA_A *in vitro*. En una materialización física, dichos métodos
20 son útiles para tratar la sobredosis de benzodiazepinas. La cantidad de compuesto que sería suficiente para inhibir el enlace de un compuesto de benzodiazepina al receptor de GABA_A puede determinarse fácilmente a través de un ensayo de receptores de GABA_A, como el ensayo descrito en el Ejemplo 8.
25 Los receptores de GABA_A empleados para determinar el enlace *in vitro* puede obtenerse de una variedad de fuentes, por ejemplo de preparaciones de córtex de rata o de células que expresan receptores de GABA_A humanos clonados.

El presente invento también pertenece a métodos para alterar la actividad trasductora de señales, en particular la conductancia de ión de cloruro de los receptores de GABA_A, y dicho método comprende exponer a células que expresan dichos
5 receptores a una cantidad efectiva de un compuesto del invento. Este método incluye alterar la actividad transductora de señales de los receptores de GABA_A *in vivo*, por ejemplo, en un paciente al que se le administra una cantidad determinada de un compuesto de la Fórmula I que sería suficiente para alterar
10 la actividad transductora de señales de los receptores de GABA_A *in vitro*. La cantidad de un compuesto que sería suficiente para alterar la actividad transductora de señales de los receptores de GABA_A puede determinarse a través del ensayo de transducción de señales de receptores GABA_A, como en el ensayo
15 que se describe en el Ejemplo 9.

Los ligandos de receptores de GABA_A proporcionados por el presente invento y los derivados marcados de los mismos también son útiles como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico para enlazarse al
20 receptor de GABA_A.

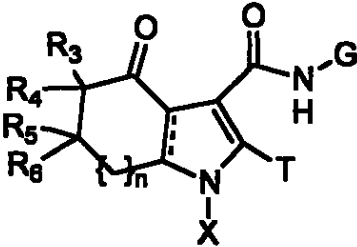
Los ligandos de receptor de GABA_A marcados que proporciona el presente invento también son útiles como radiotrazadores para tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT).

25 Definiciones

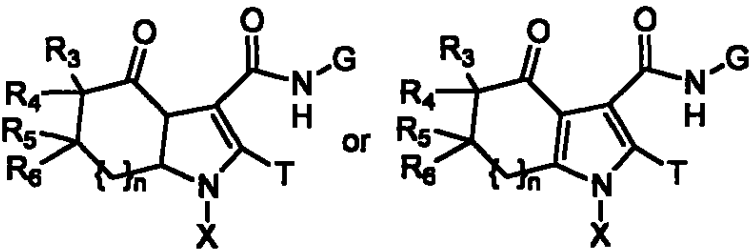
Si los compuestos del presente invento tienen centros asimétricos, entonces este invento incluye todos los isómeros ópticos y las combinaciones de los mismos.

Además, los compuestos con enlaces dobles de carbono-carbono pueden encontrarse en formas cis, trans, Z- y E-, todas las cuales se incluyen en el presente invento.

Una línea punteada (---) en una Fórmula indica un enlace
5 opcional. De este modo, la Fórmula



representa



Cuando alguna variable (por ejemplo, C₁-C₆ alquilo,
10 alquilo₁, R₃, R₄, R₅, R₆, X, T, G, W, Z, k, ó m) aparece más de una vez en la Fórmula I, su definición cada vez que aparece es independiente.

Por "alquilo" o "alquilo inferior" en el presente invento se entenderá grupos de cadena recta o ramificada que tienen 1-6
15 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo.

Por "alcoxi" o "alcoxi inferior" en el presente invento se
20 entenderá un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono, unidos a la porción molecular precursora a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupo alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,

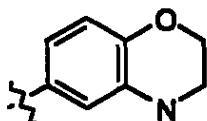
isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-pentilo, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi.

El término "alquenilo" pretende incluir cadenas de 5 hidrocarburo rectas o ramificadas que contienen al menos un enlace doble de carbono-carbono que pueden encontrarse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Ejemplos de grupo alquenilo incluyen etenilo y propenilo.

El término "alquinilo" pretende incluir una cadena de 10 hidrocarburo recta o ramificada que contiene al menos un enlace triple de carbono-carbono que puede encontrarse en cualquier lugar estable a lo largo de la cadena, como etinilo y propinilo.

Por "diC₁-C₆alquilamino" se entenderá un grupo amino que 15 tiene dos grupos C₁-C₆alquilo que son iguales o diferentes.

Como se usa en el presente, por "benzoxazinilo" se entenderá una porción de la fórmula:



Se representa un grupo benzoxazin-6-ilo.

20 Por "halógeno" en el presente invento se entenderá flúor, bromo, cloro y yodo.

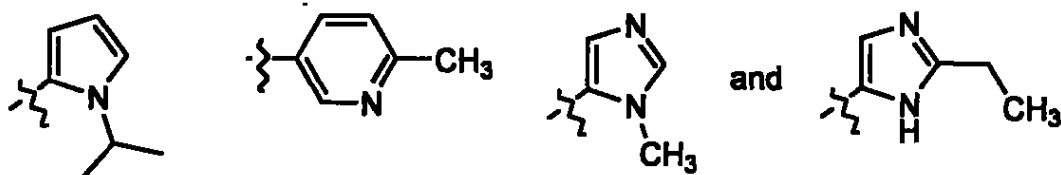
Por "2-hidroxietoxi" se entenderá un grupo de la fórmula:
-OCH₂CH₂OH.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de 25 hidrocarburo aromáticos que contiene al menos un anillo aromático. El anillo aromático opcionalmente puede fusionarse o unirse de otra manera a otros anillos de hidrocarburo

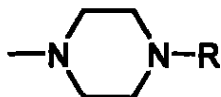
aromáticos o anillos de hidrocarburo no aromáticos. Ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y bifenilo. Ejemplos recomendados de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo del invento son no sustituidos o pueden ser sustituidos como se contempla en el presente. Los ejemplos de sustitutos adecuados incluyen hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, mono- o dialquil(C₁-C₆)amino, carboxamida, y N-mono- o N,N-carboxamida disustituida.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de heteroarilo puede fusionarse o unirse de otra manera a uno o más anillos de heteroarilo, anillo de hidrocarburo aromáticos o no aromáticos o anillos de heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridina, furano, tiofeno, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina y pirimidina. Ejemplos recomendados de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, 20 imidazolilo, bencimidazolilo, furanilo, benzofuranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-alpiridinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, y benzopirazolilo. Estos grupos heteroarilo pueden ser no sustituidos o pueden sustituirse como se contempla en el presente. Ejemplos de sustitutos adecuados incluyen hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, mono- o dialquil(C₁-C₆)amino, carboxamida, y N-mono- o N,N-carboxamida disustituida.

Por grupo 2-, 3-, o 4-piridilo, 1- o 2-imidazolilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, o adamantano-2-ilo que es sustituido en un carbono terciario o un nitrógeno secundario con C₁-C₆ alquilo se entenderá dicho grupo en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo apropiado. A manera de ejemplo, dichos grupos incluyen lo siguiente:



Por "N-alquilpiperazilo" en el invento se entenderá radicales de la fórmula:



10

en donde R es un alquilo inferior de cadena recta o ramificada como se ha definido anteriormente.

Las sales atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitativo, sales de ácidos inorgánicos como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, o sales de ácidos orgánicos como el fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, salicílico y esteárico. De modo similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, a título enunciativo, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán una gran variedad de sales de adición atóxicas farmacéuticamente aceptables. El presente invento también comprende profármacos de los compuestos de la Fórmula I.

25

El presente invento también comprende los profármacos acilados de los compuestos de la Fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán varios métodos sintéticos que se pueden emplear para preparar sales de adición atóxicas farmacéuticamente aceptables y profármacos acilados de los compuestos comprendidos en la Fórmula I.

Composiciones Farmacéuticas

Los expertos en la técnica reconocerán varios métodos sintéticos que pueden emplearse para preparar profármacos atóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos comprendidos en la Fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de solventes atóxicos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos del invento, como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la Fórmula general I pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o aerosol o por vía rectal en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos atóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. Se recomienda particularmente la administración oral en forma de píldora, cápsula, elíxir, jarabe, pastilla, gragea o similares. El término precursor como se usa en el presente incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares, espinales, intratecales o técnicas de inyección o infusión similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula general I y un portador farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de Fórmula

general I pueden estar presentes en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes atóxicos farmacéuticamente aceptables, y otros ingredientes activos si se deseara. Las composiciones farmacéuticas que contienen

5 compuestos de la Fórmula general I pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersibles, emulsión, cápsulas de gelatina dura o blanda, o jarabes o elíxires.

10 Las composiciones destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes,

15 saborizantes, colorantes y preservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas agradables a la vista y al paladar. Las tabletas contienen el ingrediente activo en combinación con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes

20 pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y desintegradores, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes

25 lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no revestidas o revestirse con técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un período

prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en combinación con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes de dispersión o de humectación pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como polioxietilen sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, polietilen sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas pueden contener uno o más preservantes, por ejemplo, etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno

o más saborizantes, y uno o más edulcorantes, como sucrosa o sacarina.

Las suspensiones oleaginosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes son como se han señalado anteriormente, y se puede agregar saborizantes para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden preservarse por la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa agregando agua para proporcionar el ingrediente activo en combinación con un agente de dispersión o humectación, agente de suspensión y uno o más preservantes. Los ejemplos de agentes adecuados de suspensión o humectación son los antes mencionados. Excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o combinaciones de éstos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, frijol de soya, lecitina, y ésteres o ésters parciales

derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitan, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietilen sorbitan monooleato. Las emulsiones también
5 pueden contener edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elíxires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilen glicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un preservante, saborizante y colorante. Las composiciones
10 farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes adecuados de dispersión y humectación, y los agentes de suspensión antes mencionados. La preparación inyectable
15 estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico precursor aceptable, por ejemplo, en solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de
20 sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites etérides fijos como medio solvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono- o digliceridos sintéticos. También se pueden usar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de
25 inyectables.

Los compuestos de la Fórmula general I también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no

irritable que es sólido a temperaturas normales pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrite en recto para la administración del fármaco. Dichos materiales son la mantequilla de cacao y los polietilen glicoles.

5 Los compuestos de la Fórmula general I pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usados, no puede suspenderse o disolverse en el vehículo. De preferencia, los adyuvantes como los anestésicos locales, preservantes y
10 agentes de amortiguación pueden disolverse en el vehículo.

Para la administración a animales no humanos, la composición también puede agregarse al alimento del animal o al agua que va a beber. Puede resultar conveniente formular estas composiciones de alimento y bebida para el animal de manera que
15 éste consuma una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. Asimismo, será conveniente presentar la composición en forma de una premezcla para agregarse al alimento o al agua.

Los niveles de dosificación entre alrededor de 0,1 mg y 140 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles para el
20 tratamiento de las condiciones antes indicadas (alrededor de 0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del anfitrión tratado y el modo particular de administración.
25 Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre alrededor de 1 mg y 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de la dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad tratada en particular. No obstante, para el tratamiento de la mayoría de

trastornos, se recomienda un régimen de dosificación de 4 veces al día. Para el tratamiento de la ansiedad, depresión, o trastorno cognitivo, se recomienda particularmente un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Para el tratamiento de los trastornos del sueño, es recomendable una sola dosis que alcance concentraciones efectivas rápidamente.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente en particular dependerá en múltiples factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, su peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad que se está tratando en particular.

Los compuestos recomendados del invento tendrán propiedades farmacológicas deseadas. Dichas propiedades incluyen, sin carácter limitativo, la biodisponibilidad oral, baja toxicidad, poco enlace a de las proteínas del suero y vida media deseable *in vitro* e *in vivo*. La penetración de la barrera sanguínea del cerebro por los compuestos usados para tratar los trastornos del SNC es necesaria, mientras que a menudo se recomienda bajos niveles de compuestos en el cerebro para tratar trastornos periféricos.

Se puede usar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseadas. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por las monocapas de células de intestino humano, incluyendo las monocapas de Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados puede usarse para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de un

compuesto en la barrera sanguínea del cerebro en humanos puede predecirse con los niveles del compuesto en el cerebro de animales de laboratorio a los cuales se les ha administrado el compuesto por vía intravenosa.

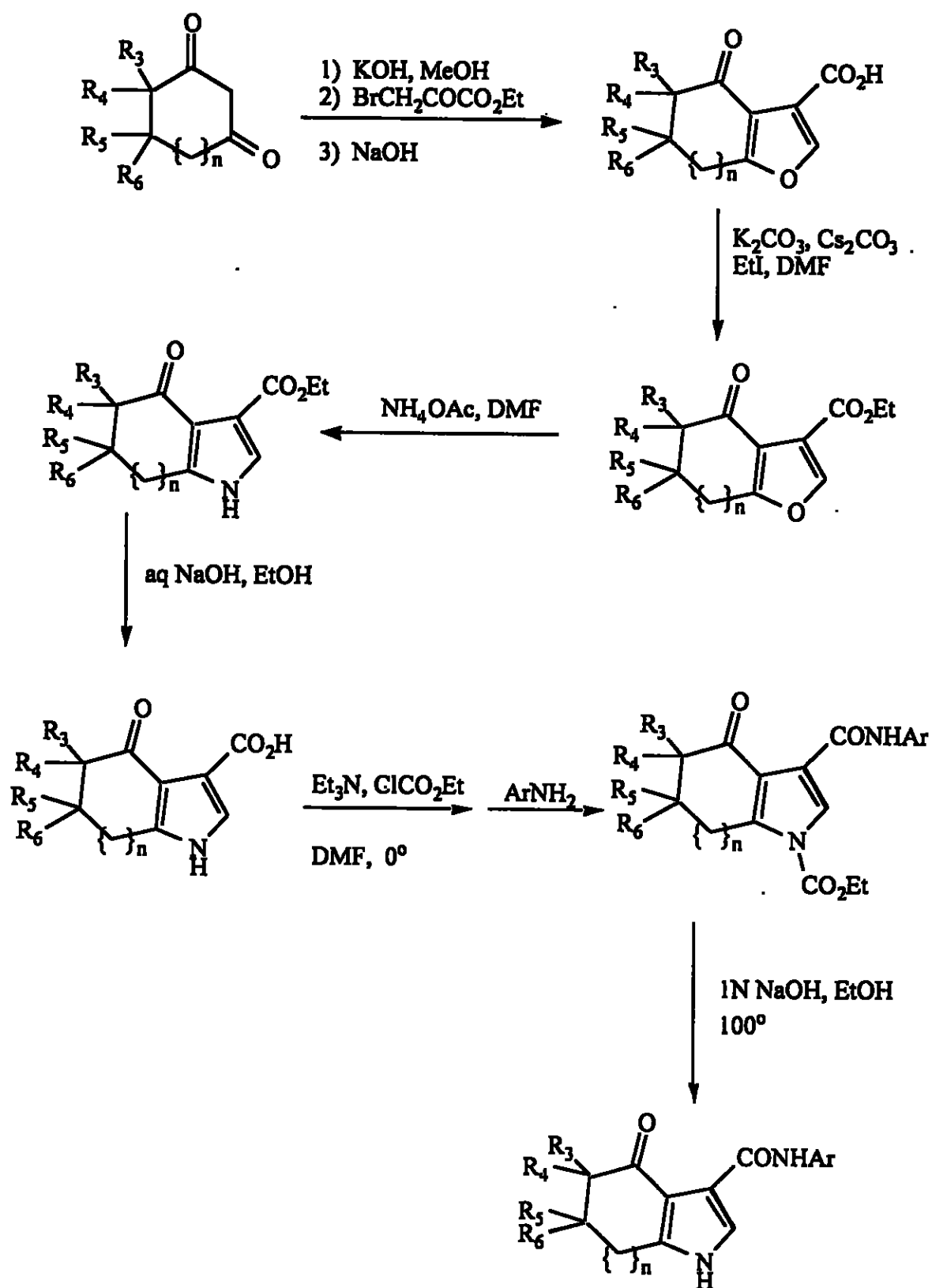
- 5 El enlace de la proteínas de suero puede predecirse con ensayos de enlace de albúmina. Dichos ensayos se describen en en una reseña de Oravcová, y otros (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

- 10 La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de la dosificación de un compuesto. La vida media *in vitro* de los compuestos puede predecirse con ensayos de la vida media microsomal conforme lo describen Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

15 Preparación de los compuestos

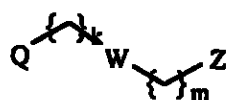
El Esquema I contiene una ilustración general de la preparación de los compuestos de la Fórmula I del presente invento.

Esquema I



5 en donde:

Ar es



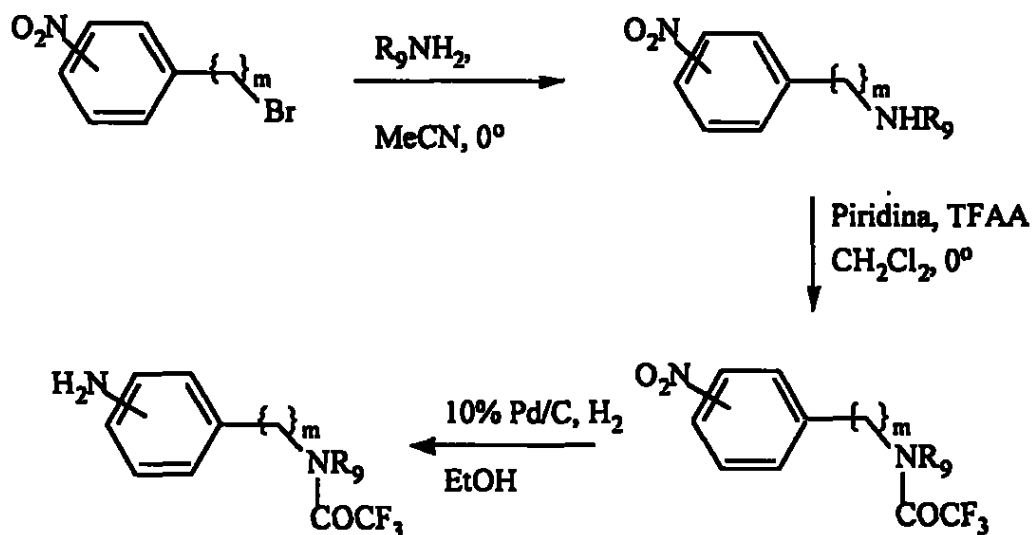
en donde Q, W, k, m, n, Z, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se han definide anteriormente.

Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de inicio pueden variar y que se pueden emplear pasos adicionales para producir los compuestos comprendidos en el presente invento, como se demuestra con los siguientes ejemplos.

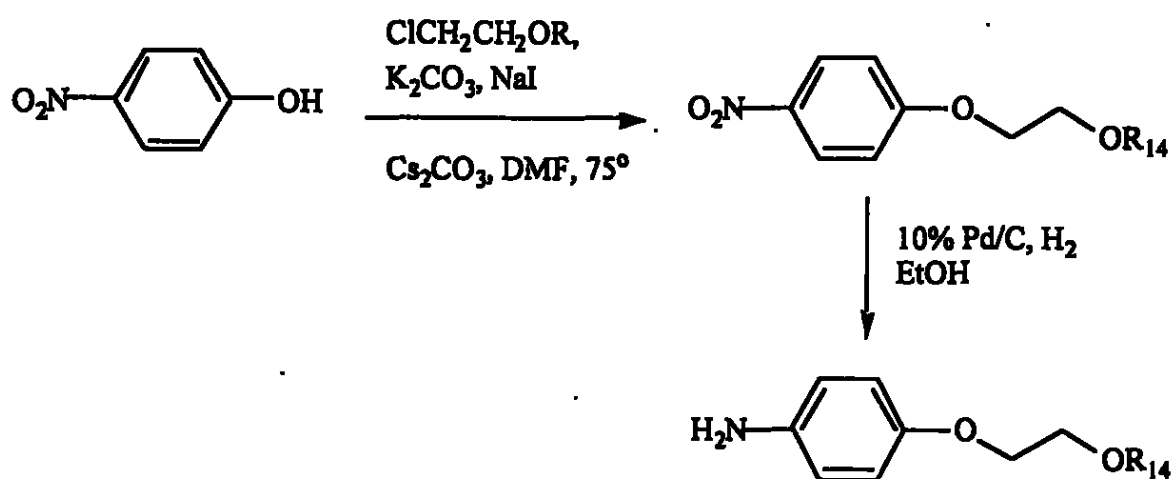
En algunos casos, la protección de funciones reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones antes mencionadas. En general, los expertos en la técnica de la síntesis orgánicas podrán observar la necesidad de los grupos protectores así como las condiciones necesarias para unir y retirar dichos grupos. Los Esquemas II (1), (2) y (3) muestran ejemplos representativos de la preparación de varios derivados de anilina protegidos.

Esquema II

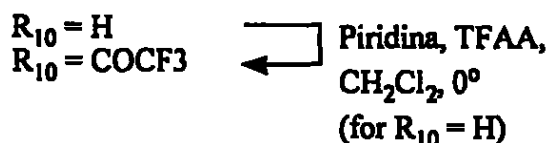
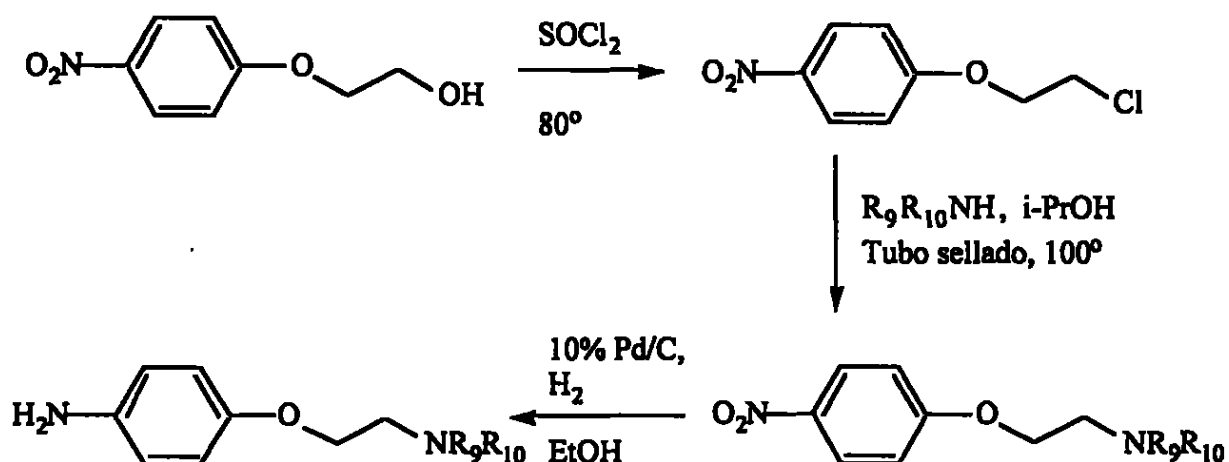
(1)



(2)



(3)



5

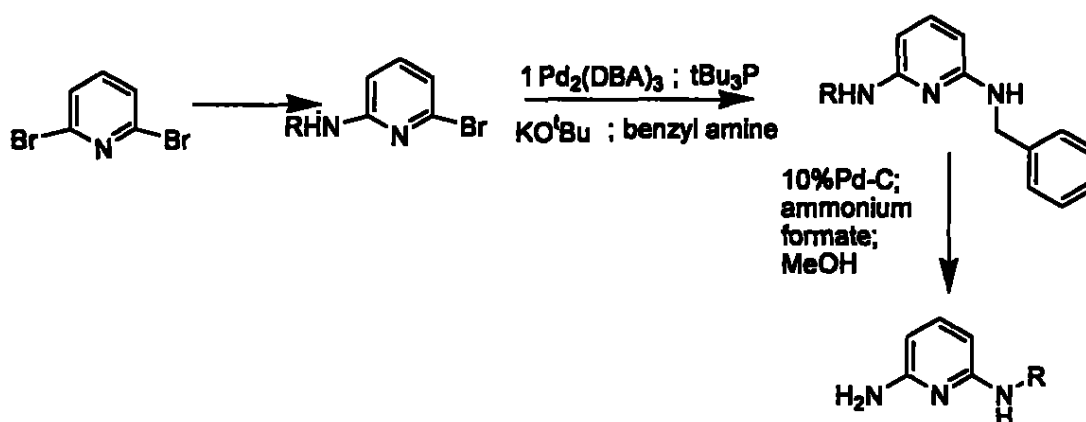
Compuestos de la Fórmula I, en donde G es un grupo de, por ejemplo, fórmulas C, C-1, D, D-1, K ó M que pueden elaborarse utilizando los métodos explicados anteriormente y, por ejemplo, reacciones adicionales de acoplamiento de ésteres y amidas. Asimismo, puede ser necesario proteger el nitrógeno de anillo de indol durante la preparación de los compuestos del invento.

Por ejemplo, los compuestos en donde R₀ es un grupo dialquilamina pueden prepararse a partir de un 2-(4-

nitrofenoxi)etano-1-ol elaborado de la manera descrita líneas arriba, de la oxidación del grupo hidroxil, y de la consiguiente formación de un cloruro de ácido o éster activo. Entonces, el éster activo o cloruro de ácido puede acoplarse a una amina
5 adecuada y el compuesto de nitrofenilo resultante se emplea de la manera ilustrada en los esquemas anteriores.

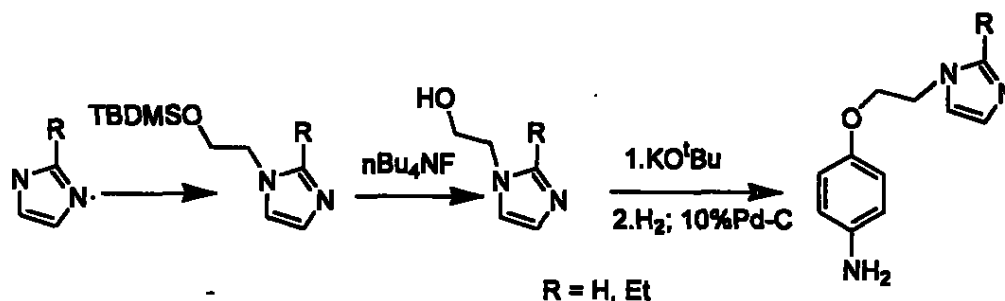
Esquema III

Preparación de Intermediarios de Anilina Sustituidos



Esquema IV

Preparación de Intermediarios de Anilina Sustituídos



Aquellos expertos en la técnica reconocerán que en algunos
 5 ejemplos será necesario emplear diferentes solventes o
 reactivos con la finalidad de lograr algunas de las
 transformaciones antes mencionadas. A menos que se especifique
 lo contrario, todos los reactivos y solventes tienen el grado
 comercial estándar y se utilizan sin una purificación
 10 posterior.

El presente invento se ilustra además con los siguientes
 ejemplos, los cuales no deben interpretarse como limitadores
 del ámbito y espíritu del invento a los procedimientos
 específicos descritos en ellos. Los expertos en la técnica
 15 reconocerán que las materias primas pueden ser variadas y que
 se emplearán pasos adicionales a fin de producir compuestos
 incluidos en el presente invento, tal como se demuestra en los
 siguientes ejemplos. En algunos casos, puede ser necesario
 proteger ciertas funcionalidades reactivas para lograr algunas
 20 de las transformaciones antes mencionadas. Por lo general,
 dicha necesidad de proteger los grupos, así como las
 condiciones necesarias para atacar y retirar dichos grupos,
 serán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis
 orgánica.

25

EJEMPLOS

Ejemplo 1

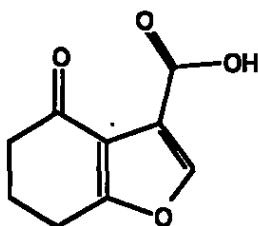
Preparación de materias primas e intermediarios

Las materias primas y varios intermediarios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse utilizando
5 compuestos orgánicos que se encuentran a la venta o elaborarse empleando métodos sintéticos reconocidos.

A continuación, se indican los ejemplos representativos de los métodos para preparar intermediarios del invento.

1. 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ácido

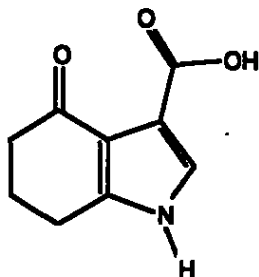
10 carboxílico



El 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ácido carboxílico se prepara de acuerdo con el siguiente procedimiento. El hidróxido de potasio (345 g, 6.15 mol) se disuelve en alcohol metílico (1.2 L) y luego se enfría en un baño de agua helada.
15 Una solución de ciclohexanodiona (714 g, 6.15 mol) se disuelve en alcohol metílico (1.2 L) empleando calor moderado y se añade gota a gota a la solución KOH fría agitada por más de 2 h. Una solución de bromopiruvato etílico (1200 g, 6.15 mol) disuelta
20 en alcohol etílico (1.5 L) se añade luego gota a gota durante más de 3 h. Se deja que la mezcla reactiva alcance la temperatura ambiente y se agita durante 14.5 h adicionales. Al enfriar la mezcla reactiva por medio de un baño de agua, se agrega una solución de hidróxido de sodio (492 g, 12.4 mol)
25 disuelta en agua (984 mL) en forma de goteo por más de 2.5 h. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 15.5 h, la

mezcla reactiva se enfría en un baño de agua helada, se añade 500 g de hielo, y luego la mezcla resultante se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (aprox. 1L) a pH 1. La mezcla reactiva se concentra *in vacuo*, se añade 1L de hielo, y el
5 precipitado se filtra, se lava con agua helada (3 X 200 mL), y luego se seca en un horno de vacío a 75° C con la finalidad de producir 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ácido carboxílico (560 g). p.f. 137-138° C.

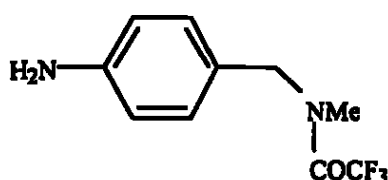
2. 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindol-3-carboxilato



A una mezcla agitada de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ácido carboxílico (640 g, 3.55 mol),
 5 carbonato de potasio (1.7 kg, 10.65 mol) y carbonato de cesio (100 g, 0.32 mol) en N,N-dimetilformamida (9.0 L) se añade yodoetano (1250 g, 8.01 mol). La mezcla se calienta a 60° C durante 2 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtra, el sólido se enjuaga con acetato etílico, y
 10 el líquido filtrado se concentra *in vacuo*. Se añade agua (2 L) y después se extrae con acetato etílico (2 X 2L); los extractos orgánicos combinados se lavan con agua salada, se secan en sulfato de magnesio, se filtran y concentran *in vacuo* con el fin de producir etilo 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-
 15 ácido carboxílico (642 g). Una mezcla de este éster (640 g, 3.07 mol) y acetato de amonio (426 g, 5.53 mol) en N,N-dimetilformamida (320 mL) se calienta a 100° C durante 2 h. La mezcla reactiva se concentra *in vacuo*, se agrega agua helada (2.5L), y se extrae con diclorometano (2 X 3L); los extractos
 20 orgánicos combinados se lavan con agua salada, se secan en sulfato de magnesio, se filtran y concentran *in vacuo* con el fin de producir etilo 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ácido carboxílico (357 g). Una mezcla de este éster (170 g, 0.82 mol) en alcohol etílico (250 mL) y una solución de
 25 hidróxido de sodio (165 g, 4.1 mol) en agua (1 L) se calienta a

reflujo durante 1 h, luego se enfría en un baño de agua helada. El ácido clorhídrico concentrado (350 mL) se añade gota a gota, el precipitado se recolecta por filtración, se enjuaga con agua helada (3 X), y se seca en un horno de vacío a 75° C para producir 125 g de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-carboxilato. p.f. 269-270 C.

3. 4-[N-trifluoroacetil-(metilaminometil)anilina



Una solución de p-bromuro de nitrobencilo (5.40 g, 25 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se añade gota a gota a una solución agitada de metilamina acuosa (65 mL, 40% del peso, 0.75 mol) en acetonitrilo (50 mL) a 0°. Después de agitarla durante 15 minutos adicionales, la solución se vierte en agua salada y se extrae 2X con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua salada, se secan en sulfato de sodio, se filtran y concentran in vacuo para producir 4-(metilaminometil)nitrobenceno (4.04g).

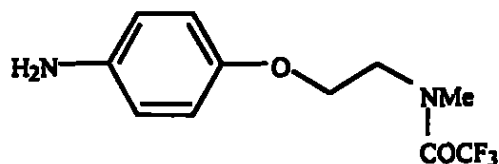
Una solución de anhídrido trifluoroacético (4.46 mL, 31.6 mmol) en diclorometano (10 mL) se añade gota a gota a una solución agitada de 4-(metilaminometil)nitrobenceno (4.04g, 24.3 mmol) y piridina (2.16 mL, 26.7 mmol) en diclorometano (25 mL) a 0°. Después de agitar durante otros 30 minutos, la solución se vierte en 3.6N ácido clorhídrico acuoso y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con agua salada, se seca en sulfato de sodio, se filtra y concentra in vacuo

para producir 4-[N-trifluoroacetil-(metilaminometil)]nitrobenceno (6.55 g).

El 4-[N-trifluoroacetil-(metilaminometil)]nitrobenceno crudo (6.55 g) se disuelve en alcohol etílico (75 mL), se añade a 10% Pd/C (655 mg) en una botella Parr y se agita bajo hidrógeno (50 PSI) durante 4 horas. La mezcla se filtra a través de celita y se concentra in vacuo para producir 4-[N-trifluoroacetil-(metilaminometil)]anilina (5.75 g).

Las 3-aminoalquilanilinas se preparan de una manera similar de acuerdo con el procedimiento generalmente presentado en la parte (1) del Esquema II precedente.

4. 4-amino-(N-trifluoroacetil-2-etilaminoetoxi)benceno



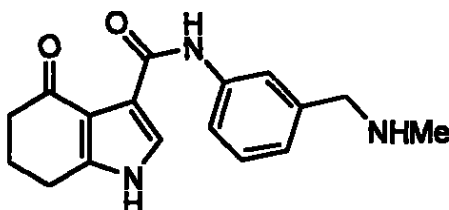
Una mezcla de p-nitrofenol (1.39 g, 10 mmol), 2-cloroetoxitrimetilsilano (3.2 ml, 20 mmol), carbonato de potasio (4.15 g, 30 mmol), carbonato de cesio (163 mg, 0.5 mmol) y yoduro de sodio (149 mg, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calienta a 75° durante 19.5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con acetato etílico y se filtra. El filtrado se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, luego se lava 2X con agua, se seca en sulfato de magnesio, se filtra, se concentra in vacuo, y se purifica en gel de sílice (1:1 acetato etílico / hexanos) para producir 4-nitro-(2-hidroxietoxi)benceno (1.25 g).

El 4-nitro-(2-hidroxietoxi)benceno (1.13 g, 6.2 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) se calienta a reflujo durante 3 horas y luego se concentra *in vacuo*. Después de enfriar el residuo en un baño de agua helada, se añade el bicarbonato de sodio acuoso saturado y el precipitado se recolecta, se enjuaga con agua, y se seca para producir 4-nitro-(2-cloroetoxi)benceno (909 mg).

Una mezcla de 4-nitro-(2-cloroetoxi)benceno (781 mg, 3.9 mmol) y metilamina acuosa (15 mL, 40% del peso) en alcohol isopropílico (15 mL) se calienta en un tubo sellado a 100° durante 4 horas. Después de enfriarla en un baño de agua helada, la mezcla se vierte en agua salada y se extrae 2X con diclorometano, se seca en sulfato de sodio, se filtra, y se concentra *in vacuo* para producir 4-nitro-(2-metilaminoetoxi)benceno (697 mg).

A una solución de 4-nitro-(2-metilaminoetoxi)benceno (766 mg, 3.9 mmol) y piridina (0.35 mL, 4.29 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0° C se añade gota a gota anhídrido trifluoroacético (0.72 mL, 5.08 mmol). Después de agitarla a 0° C durante 3.5 hours, la mezcla se vierte en 1.2 N ácido clorhídrico acuoso y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego con agua salada, se seca en sulfato de sodio, se filtra, y se concentra *in vacuo* para producir 4-nitro-(N-trifluoroacetil-2-metilaminoetoxi)benceno (1.06 g). El tratamiento de este nitrocompuesto con 10% de paladio en carbono disuelto en alcohol etílico (18 mL) en una botella Parr bajo hidrógeno (55 PSI) durante 2.25 horas produce 4-amino-(N-trifluoroacetil-2-metilaminoetoxi)benceno (709 mg).

Ejemplo 2



A una solución agitada de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico (100 mg, 0.6 mmol) y trietilamina (0.15 mL, 1.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0° C se le añade cloroformato etílico (0.1 mL, 1.1 mmol). Después de agitar una hora adicional, se agrega 3-(N-trifluoroacetyl-(metilaminometil)anilina (0.3 g, 1.3 mmol). La mezcla reactiva se agita durante 4 horas, luego se vierte en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae 2X con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan consecutivamente con agua salada, 2N ácido clorhídrico acuoso, luego con agua salada, se secan en sulfato de sodio, se filtran, y se concentran *in vacuo*. Al residuo se le añade 15% bicarbonato de potasio acuoso (5 mL) y alcohol metílico (3 mL); luego se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla, la mezcla reactiva se extrae con acetato etílico, la capa orgánica se seca en sulfato de sodio, se filtra, y se concentra *in vacuo* para producir N-[3-(metilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; (Compuesto 1) p.f. 130-132°C.

Ejemplo 3

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas I-IV y además se ilustran en los Ejemplos 1-2:

(a) N-[3-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 1); p.f.130-132° C.

(b) N-[4-(Hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 16); p.f.245-247° C.

(c) N-[4-(Metoxietoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 2).

(d) N-[4-(3-Metilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 17); p.f.233-236° C.

(e) N-[4-(Metoximetil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 18); p.f.164-165° C.

(f) N-[4-(Aminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 6); p.f.>200° C (d).

(g) N-[4-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 19); p.f.217-219° C.

(h) N-[2-Fluoro-4-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 3); p.f.186-188°C.

(i) N-{4-[N-acetil-(metilaminometil)fenil]}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 20); p.f.204-206° C.

(j) N-[4-(Etilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 21); p.f.194-195° C.

(k) N-[4-(Isopropilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 22); p.f.164-166° C.

- 68
- (l) N-[4-(Ciclopropilaminometil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 5); p.f.171-173° C.
- (m) N-[4-(Dimetilaminometil)fenil]-4-oxo- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 23); p.f.216-218°C.
- (n) N-[4-(2-Aminoetil)fenil]-4-oxo- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indole-3-carboxamida (Compuesto 24); p.f. 85-90° C.
- (o) N-[4-(2-Metilaminoetil)fenil]-4-oxo- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 4); p.f. 197-200° C.
- (p) N-[4-(Metoximetil)fenil]-4-oxo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 25).
- (q) N-[4-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 7); p.f. 173-175° C.
- (r) N-{4-[N-acetil-(metilaminometil)fenil]}-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 26); p.f. 159-161° C.
- (s) N-[4-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 27); p.f. 217-219° C.
- (t) N-[4-(Hidroximetil)fenil]-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 28); p.f. 260-262° C.
- (u) N-[4-(2-Hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 9); p.f. 245-247° C.

(v) N-[3-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 29); p.f. 172-174°C.

(w) N-[4-(2-Hidroxietoxi)fenil]-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 30); p.f. 268-270°C.

(x) N-[3-(Hidroximetil)fenil]-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 8); p.f. 233-235°C.

10 (y) N-[4-(Hidroximetil)fenil]-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 31); p.f. 245-247°C.

(z) N-[4-(Metilaminometil)fenil]-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 32); p.f. 230-232°C.

15 (aa) N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 10); p.f. 248-249°C.

(bb) N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 11); p.f. 254-256°C.

(cc) N-(3,4-Dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 33); p.f. 216°C.

(dd) N-(2,2-Dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 34).

25 (ee) N-(2,3-Dihidro-1H-indol-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 35); p.f. 283-286°C.

(ff) N-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 13); p.f. 322-323°C.

(gg) N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-oxo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 36).

(hh) N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 37); p.f. 241-243°C.

(ii) N-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-4-oxo-5,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 38); p.f. 251-252°C.

(jj) N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 39); p.f. 210-212°C.

(kk) N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 12); p.f. 222-223°C.

(ll) N-(2,2-Dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 40); p.f. 155-157°C.

(mm) N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 41); p.f. 297-299°C.

(nn) N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 42); p.f. 290-292°C.

(oo) N-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 43); p.f. 245-246° C.

(pp) N-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 44).

(qq) N-(4H-1,3-Benzodioxin-7-il)-4-oxo-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 45); p.f. 234-236° C.

10 (rr) N-[(2-Hidroxietoxi)pirid-5-il]-4-oxo-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 15); p.f. 221-223° C.

(ss) N-(3,4-Dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 46).

15 (tt) N-[4-(2-Pirrolidiniletoksi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; [denominación alternativa: (4-oxo(5,6,7-trihidroindol-3-il))-N-[4-(2-pirrolidiniletoksi)fenil]carboxamida] (Compuesto 47);

(uu) N-[3-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida [denominación alternativa: (4-oxo(5,6,7-trihidroindol-3-il))-N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]carboxamida] (Compuesto 48);

(vv) N-[3-(2-n-Propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 49).

25 (ww) N-[3-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 50).

(xx) N-[3-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 51) (jarabe).

(yy) N-[3-(2-Ciclobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 52).

(zz) N-[3-(2-t-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 53).

5 (aaa) N-[3-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 54).

(bbb) N-{3-[2-(4-Metilciclohexil)aminoetoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 55).

(ccc) N-{3-[2-(3-Trifluorometilbenzilamino)etoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 56).

(ddd) N-{3-[3-(3-Trifluorometilbenzilamino)propoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 57).

15 (eee) N-[4-(2-Dimetilaminoetil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 58).

(fff) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletal)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 59); p.f. 184-186°C.

20 (ggg) N-[4-(2-Diisopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 60).

(hhh) N-[4-(2-Metilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 61).

(iii) N-[4-(2-Etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 62); p.f. 140-141°C.

(jjj) N-[2-Fluoro-4-(2-etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 63).

(kkk) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 64); p.f. 130-133°C.

(lll) N-[2-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 65).

(mmm) N-[3-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 66).

(mmm-a) N-[3-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 67); p.f. 373°C.

(nnn) N-[4-(2-Ciclopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 68).

(ooo) N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 69); p.f. 284-286°C.

(ppp) N-[4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 70).

(ppp-a) N-[4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-hemifumatato de carboxamida (Compuesto 71); mp234-234°C.

(qqq) N-[2-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 72); p.f. 247-250°C.

(rrr) N-[3-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 73).

(rrr-a) N-[3-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-tosilato de carboxamida (Compuesto 74); p.f. 222°C.

(sss) N-[4-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 75); polvo.

(ttt) N-[2-Fluoro-4-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 76);
5 p.f. 152-155°C.

(uuu) N-[3-Fluoro-4-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 77);
p.f. 147-149°C.

(vvv) N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 78).
10

(vvv-a) N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 79); p.f. 187-190°C.

(www) N-[3-Fluoro-4-(2-n-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 80).
15

(xxx) N-[4-(2-t-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 81); p.f. 290-292°C.

(yyy) N-[3-Fluoro-4-(2-t-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 82).
20

(aaaa) N-[4-(2-adamant-2-ilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 83); p.f. 144-149°C.

(bbbb) N-{4-[(R)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 84); p.f. 164-167-170°C.
25

(cccc) N-{4-[(S)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 85); p.f. 165-167°C.

(dddd) N-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 86).

(dddd-a) N-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 87); p.f. 196-199°C.

(eeee) N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 88); p.f. 201°C.

(ffff) N-[3-Fluoro-4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 89); p.f. 203°C.

(gggg) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 90); p.f. 164-168°C.

(hhhh) N-[4-(2-Imidaz-1-iletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 91); p.f. 226-230°C.

(iiii) N-[3-Fluoro-4-(2-morofolin-1-iletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 92); p.f. 200°C.

(jjjj) N-[3-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 93).

(kkkk) N-[4-(2-Piperidin-2-iletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 94); p.f. 281-285°C.

(llll) N-[4-[3-(2,2,2-Trifluoroetil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 95).

(mmmm) N-[4-(3-Isopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 96).

(nnnn) N-{4-[3-(2-Metilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 97).

(oooo) N-[4-(3-Isobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 98).

5 (pppp) N-[4-(3-Ciclopropilmetilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 99).

(qqqq) N-{4-[3-(3-Etilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 100).

(rrrr) N-[4-(3-Ciclopentilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-10 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 101).

(ssss) N-{4-[3-(N-Ciclopropilmetil,N-propil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 102).

(tttt) N-[4-(2-Metilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-15 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 103).

(uuuu) N-[4-(2-Etilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 104).

(uuuu-a) N-[4-(2-Etilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
20 (Compuesto 105); p.f. 178-180°C.

(vvvv) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 106).

(vvvv-a) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
25 (Compuesto 107); p.f. 177-178°C.

(www) N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 108).

(www-a) N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
(Compuesto 109); p.f. 167-169°C.

(xxxx) N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
5 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 110).

(xxxx-a) N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
(Compuesto 111); p.f. 157-159°C.

(yyyy) N-[4-(2-t-Butilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
10 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 112); p.f.
274-278°C.

(zzzz) N-[4-(2-Benzilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 113)

(zzzz-a) N-[4-(2-Benzilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
15 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
(Compuesto 114); p.f. 143-145°C.

(aaaaa-a) N-[4-(Pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 115).

(aaaaa) N-[4-(Pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
20 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
(Compuesto 116); p.f. 276-277°C.

(bbbbbb) N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 117).

(bbbbbb-a) N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
25 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida
(Compuesto 118); p.f. 293°C.

(ccccc) N-[4-[(R)-Pirrolidn-2-ilmetoxi]pirid-3-il]-4-
oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 119);
p.f. 195-198°C.

(cccc-a) N-{4-[(R)-Pirrolidn-2-ilmetoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 120); p.f. 289-291°C.

(ddddd) N-{4-[(S)-Pirrolidn-2-ilmetoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 121); p.f. 138-141°C.

(eeee) N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 122); p.f. 163-166°C.

10 (fffff) N-[4-(3-Dimetilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 123); p.f. 247°C.

(ggggg) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 124)

15 (ggggg-a) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 125); p.f. 188-245°C (d).

(hhhhh) N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 126).

20 (iiii) N-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)etoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 127).

(jjjjj) N-{4-[2-Morfolin-1-iletoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 128).

25 (kkkkk) N-{4-[2-Piperidin-1-iletoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 129).

(kkkkk-a) N-{4-[2-Piperidin-1-iletoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 130); p.f. 208-211°C.

(lllll) N-{4-[(1-Metil-pirrolidin-3-il)metoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 131); p.f. 209-211°C.

(mmmm) N-{4-[(1-Etil-pirrolidin-3-il)metoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 132).

(nnnnn) N-{4-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)etoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 133).

10 (oooo) N-{4-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)etoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-hidrato de carboxamida (Compuesto 134).

(ppppp) N-[4-(3-n-Propilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 135).

15 (qqqqq) N-[4-(3-Ciclopropilmetilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 136).

(rrrrr) N-[4-[3-(2-Etilbutil)aminopropoxi]pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 137).

20 (sssss) N-[4-(3-Ciclohexilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 138).

(ttttt) N-[4-(3-Ciclohexilmetilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 139).

25 (uuuuu) N-{4-[3-(Pirid-4-ilmetil)aminopropoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 140).

(vvvvv) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 141); p.f. 148-150°C.

(wwwww) N-[4-(3-Di-n-propilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 142).

(xxxxx) N-[4-[3-Di(c-propilmetil)aminopropoxi]pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 143).

(yyyyy) N-[4-[3-Di(2-etilbutil)aminopropoxi]pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 144).

(zzzzz) N-[4-[3-Di(pirid-4-ilmetil)aminopropoxi]pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 145).

(aaaaa) N-[4-[2-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)etoxi]pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 146).

(bbbbbb) N-[4-[2-(2,2-Dimetilaminoetilamino)-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 147).

(cccccc) N-[4-[2-(4-Metilaminopiperizin-1il)-2-oxoetil]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 148); aceite.

(dddddd) N-[4-[7-azabicyclo(2.2.1)hept-2-iloxy]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 149).

(eeeeee) N-[3-(2-Dietilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 150).

(ffffff) N-[3-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 151).

(gggggg) N-[3-(2-Di-Isopropilaminoetoksi)fenil]-4-oxo-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 152).

(hhhhhh) N-[3-(2-n-Propilaminoetoksi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 153).

10 (iiiiii) N-[3-(2-n-Butilaminoetoksi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 154).

(jjjjjj) N-[3-(Metilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
15 (Compuesto 155).

(kkkkkk) N-{3-[3-(N-Etil,N-Metil)aminopropoxi]fenil}-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 156).

(llllll) N-{3-[3-(N-Ciclopropilmetil,N-n-
20 propil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 157).

(mmmmmm) N-[3-(Azeditinilpropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 158).

25 (nnnnnn) N-[3-(3-Etilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 159).

(oooooo) N-{3-{3-(2,2,2-Trifluoroetil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 160).

(pppppp) N-[3-(3-n-Propilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 161).

(rrrrrr) N-[3-(3-Isopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 163).

10 (ssssss) N-[3-(3-Ciclopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 164).

(tttttt) N-[3-(3-Ciclopropilmetilaminopropoxi)fenil]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
15 (Compuesto 165).

(uuuuuu) N-[3-(3-Ciclobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 166).

(vvvvvv) N-[3-(3-Ciclohexilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
20 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 167).

(wwwww) N-{3-{3-(3-Etilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 168).

25 (xxxxxx) N-{3-[3-(2-Metilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 169).

(yyyyyy) N-[3-(3-Isobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 170).

(zzzzzz) N-[3-(3-t-Butilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 171).

(aaaaaaa) N-[3-[3-(2-Metilbutil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 172).

10 (bbbbbbb) N-[3-(3-Isoamilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 173).

(ccccccc) N-[3-[3-(4-Metilpentil)aminopropoxi]fenil]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
15 (Compuesto 174).

(ddddddd) N-[3-[3-(1,1-Dimetilpropil)aminopropoxi]fenil]-
4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 175).

(eeeeeee) N-[3-[3-(3,3,-Dimetilbutil)aminopropoxi]fenil]-
20 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 176).

(fffffff) N-[3-[3-(2,4-Dimetilpent-3-
il)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 177).

25 (ggggggg) N-[3-[3-(4-Metilciclohexil)aminopropoxi]fenil]-
4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 178).

(hhhhhhh) N-[3-[3-(4-t-
Butilciclohexil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 179).

(iiiiiii) N-[3-[3-(2,6-
5 Dimetilciclohexil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 180).

(jjjjjjj) N-[3-[3-(1-Feniletil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 181).

10 (kkkkkkk) N-[3-(3-Norborn-2-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 182).

(lllllll) N-[3-(3-Adamant-1-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
15 (Compuesto 183); p.f. 175-176°C.

(mmmmmm) N-[3-(3-Norborn-2-ilmetilaminopropoxi)fenil]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 184).

(nnnnnnn) N-[3-(3-Adamant-2-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
20 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 185).

(ooooooo) N-[4-(2-Etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 186).

(ooooooo-a) N-[4-(2-Etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-
25 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-clorhidrato de
carboxamida (Compuesto 187); p.f. 227-228°C.

(ppppppp) N-[2-Fluoro-4-(2-Etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 188).

(qqqqqqq) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 189).

(rrrrrrrr) N-[4-(2-Ciclopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 190).

(sssssss) N-4-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 191).

10 (ttttttt) N-[4-(3-Etilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 192).

(uuuuuuu) N-[4-[3-(1-Fenil-1-
metiletil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
15 ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 193).

(vvvvvvv) N-[4-(Pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 194); p.f. 241-243°C.

(wwwwwww) N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
20 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida ,
(Compuesto 195).

(wwwwwww-a) N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-clorhidrato de
carboxamida (Compuesto 196); p.f. 235-240°C (d).

25 (xxxxxxx) N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 197).

(yyyyyyy) N-[4-(2-Dietilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 198).

(zzzzzzzz) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
5 1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 199).

(zzzzzzzz-a) N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-clorhidrato de
carboxamida (Compuesto 200); p.f. 160-162°C.

10 (aaaaaaaa) N-[4-(2-Piperidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 201).

(bbbbbbbbb) N-{4-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-
il)etoxi]pirid-3-il}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
15 ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 202).

(cccccccc) N-{4-[(1-Etil-pirrolidin-3-il)metoxi]pirid-
3-il}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-
carboxamida (Compuesto 203); aceite.

(dddddddd) N-[4-(2-Morfolin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-
20 oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 204).

(eeeeeeee) N-[4-(2-Dietilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 205).

25 (fffffff) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 206).

(ffffff-f-a) N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-clorhidrato de carboxamida (Compuesto 207); p.f. 210°C.

(ggggggggg) N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 208).

(hhhhhhhhh) N-[4-(3-Isopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 209).

10 (iiiiiii) N-[4-(3-Ciclopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 210).

(jjjjjjjjj) N-[4-(3-Ciclobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 211).

(kkkkkkkkk) N-[4-(3-Ciclopropilmetilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 212).

20 (lllllllll) N-[4-(3-Isobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 213).

(nnnnnnnnn) N-[4-[3-(2,2-Dimetilpropil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 214).

25 (nnnnnnnnn) N-[4-[3-(3-Etilpropil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 215).

(oooooooo) N-{4-[3-(2-Metilbutil)aminopropoxi]fenil}-
4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 216).

(ppppppppp) N-{4-[3-(2-Metilpropil)aminopropoxi]fenil}-
5 4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 217).

(qqqqqqqqq) N-[4-(3-i-Pentilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 218).

10 (rrrrrrrrr) N-[4-(3-Ciclohexilaminopropoxi)fenil]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 219).

(sssssssss) N-{4-[3-(N-Ciclopropilmetil,N-n-
propil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-
15 ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida (Compuesto 220).

(ttttttttt) N-[4-(3-Indan-2-ilaminopropoxi)fenil]-4-
oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida
(Compuesto 221).

(uuuuuuuuu) N-[3-Fluoro-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil]-4-
20 oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 222);
p.f. 192-196°C.

(vvvvvvvvv) N-[3-Fluoro-4-(2-hidroxi-2-oxoetoxi)fenil]-
4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto
223); p.f. 246-248°C.

25 (wwwwwww) N-[3-Fluoro-4-(2-etilamino-2-
oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida
(Compuesto 224).

(xxxxxxxx) N-[3-Fluoro-4-(2-dietilamino-2-oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 225); p.f. 193-196°C.

(yyyyyyyy) N-{3-Fluoro-4-[2-(4-metilpiperizin-1-il)-2-oxoetoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida (Compuesto 226).

(zzzzzzzz) N-etil-N-[2-(etilamino)etil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 227).

10 (aaaaaaaa) N-[2-(dipropilamino)etil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 228); p.f. 148-150°C.

(bbbbbbbbbb) N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 229); p.f. 220-228°C.

(ccccccccc) N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 230); p.f. 165-20 167°C.

(ddddddddd) N-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)fenil](4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carboxamida (Compuesto 231).

(eeeeeeeeee) N-[3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)fenil](4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carboxamida (Compuesto 232); p.f. 110°C.

(ffffffffff) (4-oxo-(4,5,6,7-trihidroindol-3-il))-N-[4-(2-oxo-2-piperaziniletoxi)fenil]carboxamida (Compuesto 233)

(gggggggggg) N-[3-(dietilamino)propil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida
(Compuesto 234)

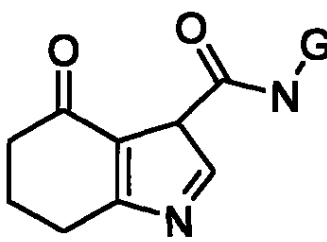
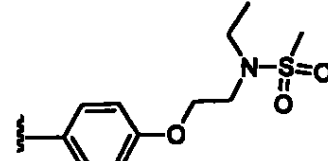
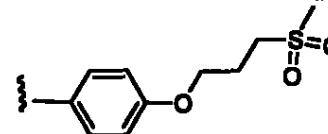
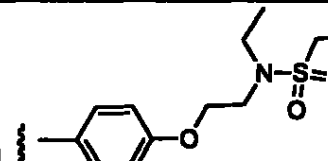
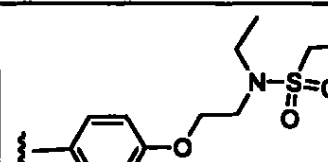
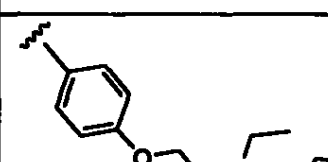
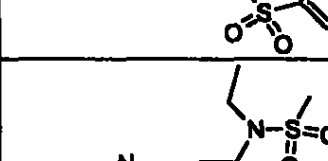
(hhhhhhhhh) N-[3-(dietilamino)propil]-2-{2-fluoro-4-
5 [(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 235).

(iiiiiiiiii) N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 236).

10 (jjjjjjjjjj) N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-2-{2-fluoro-4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida (Compuesto 237).

Ejemplo 4

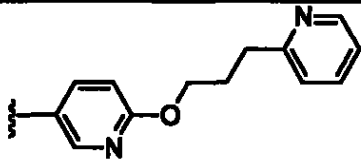
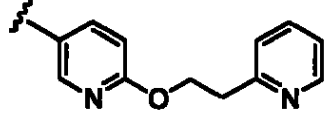
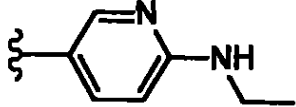
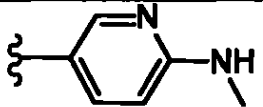
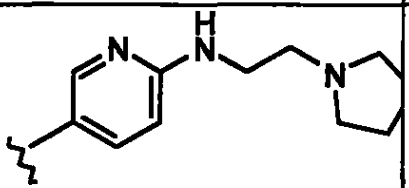
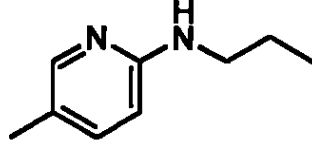
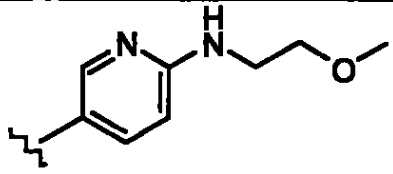
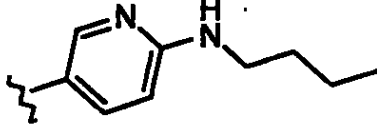
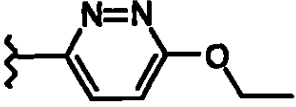
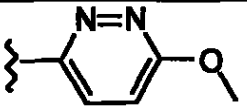
Los compuestos mostrados in las Tablas I y II se prepararon utilizando métodos similares a aquéllos presentados en los Esquemas I- IV y están ilustrados por los Ejemplos 1 y 2.

Tabla I			
			
Art. #	Denominación	G	Datos Espectrales
238	N-{4-[2-(etil-metanosulfonil-amino)-etoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 419 encontrado [M+1]
239	N-[4-(3-metanosulfonil-propoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 390 encontrado [M+1] 391
240	N-4-[4-[2-(etanosulfonil-etil-amino)etoxi]-fenil]-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 433 encontrado [M+1] 434
241	N-(4-[2-[etil-(propano-1-sulfonil) amino]etoxi]fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 447 encontrado [M+1] 448
242	N-(4-[2-[etil-(tiofene-3-sulfonil) amino]etoxi]fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 504 encontrado [M+1] 505
243	N-{6-[2-(etil-metanosulfonil-amino)etoxi]piridin-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 420 encontrado [M+1] 421

244	N-[6-(1-benzil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 441 encontrado [M+1] 442
245	N-[2-(2-aminoetoxi)piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 314 encontrado [M+1] 315
246	N-[6-(2-etanosulfonilamino-etoxi)piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 406 encontrado [M+1] 407
247	N-[6-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 392 encontrado [M+1] 393
248	N-[4-(2-metanosulfonilamino-etoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 391 encontrado [M+1] 392
249	N-4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico [2-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-piridin-3-il]-amida		LRMS calculado 392 encontrado [M+1] 393
250	N-[2-(2-(tiofeno-2-sulfonilamino)etoxi)piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 460 encontrado [M+1] 461
251	N-[6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 361 encontrado [M+1] 362
252	N-[6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 361 encontrado [M+1] 362
253	N-(4-etoxi-3-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 316 encontrado [M+1] 317

254	N-ácido [3-(2-etoxi-etoxi)-fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 342 encontrado [M+1] 343
255	N-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 335 encontrado [M+1] 336
256	N-{4-[2-(metanosulfonilmetil-amino)-etil]-fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 389 encontrado [M+1] 390
257	N-[4-(2-metanosulfonilamino-etil)-fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 375 encontrado [M+1] 378
258	N-(4-metanosulfonilmetil-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 346 encontrado [M+1] 347
259	N-[4-(4-hidroximetil-imidazol-1-il)-fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 350 encontrado [M+1] 351
260	N-[4-(2-metanosulfonil-etil)-fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 360 encontrado [M+1] 361
261	(2-{4-[(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-ácido carbámico ter-éster butílico		LRMS calculado 397 encontrado [M+1] 398
262	N-[4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-amida de ácido carboxílico		LRMS calculado 348 encontrado [M+1] 349
263	N-{4-[2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-etil]-fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		LRMS calculado 443 encontrado [M+1] 444

264	N-[4-(2- etanosulfonilamino- etil)-fenil]-4-oxo- 4,5,6,7-tetrahidro-1H- indol-3-carboxamida		LRMS calculado 389 encontrado [M+1] 390
265	N-[4-[2-(propane-1- sulfonilamino)etil]fenil]-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 403 encontrado [M+1] 404
266	N-(5-etoxi-piridin-2- il)-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 378 encontrado [M+1] 379
267	N-[4-(3- metanosulfonilamino- propoxi)-fenil]-4-oxo- 4,5,6,7-tetrahidro-1H- indol-3-carboxamida		LRMS calculado 405 encontrado [M+1] 406
268	N-[4-(3-amino-propoxi)- fenil]-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 327 encontrado [M+1] 328
269	N-(5-propoxi-piridin-2- il)-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 299 encontrado [M+1] 300
270	N-(5-propoxi-piridin-2- il)-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 313 encontrado [M+1] 314
271	N-imidazo[1,2-a]piridin- 6-il-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-indol-3- carboxamida		LRMS calculado 294 encontrado [M+1] 295
272	N-(6-(3-(4- piridinil)propoxi)-3- piridinil)-4,5,6,7- tetrahidro-4-oxo-1H- indol-3-carboxamida		electrospra y mass spectrum: m/z 391 [M+1]
273	N-(6-(3-(3- piridinil)propoxi)-3- piridinil)-4,5,6,7- tetrahidro-4-oxo-1H- indol-3-carboxamida		electrospra y mass spectrum: m/z 391 [M+1]

274	N-(6-(3-(2-piridinil)propoxi)-3-piridinil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-1H-indol-3-carboxamida		electrospray mass spectrum: m/z 391 [M+1]
275	N-(6-(2-(2-piridinil)etoxi)-3-piridinil)-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-1H-indol-3-carboxamida		electrospray mass spectrum: m/z 375 [M-1]
276	N-[2-(etilamino)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 298.348; MS (M + 1) 299
277	N-[2-(metilamino)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 284.321; MS (M + 1) 285.
278	N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etilamino]pirid-5-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 298.348; MS (M + 1) 299.
279	N-[2-(propilamino)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 312.375; MS (M + 1) 313
280	N-{2-[(2-metoxietil)amino]pirid-5-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 328.375; MS (M + 1) 329
281	N-[2-(butilamino)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 326.402; MS (M + 1) 327.
282	N-(6-etoxipiridazin-3-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 300.321; MS (M + 1) 301
283	N-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 286.294; MS (M + 1) 287.

284	N-[6-(propilamino)piridazin-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 313.363; MS (M + 1) 314.
285	N-[2-etoxi-6-(etilamino)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 300.321; MS (M + 1) 301.
286	N-{2-[N-metil(etilamino)]pirid-5-il}-1-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 286.294; MS (M + 1) 287.
287	N-{2-[(2-metilpropil)amino]pirid-5-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 326.402; MS (M + 1) 327
288	N-[2-(acetamido)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 312.332; MS (M + 1) 313.
289	N-[2-(N-etilacetamido)pirid-5-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 340.386; MS (M + 1) 341
290	N-{2-[2-(morfolin-4-il)etilamino]pirid-5-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 383.450; MS (M + 1) 384
291	N-(2-{[2-(N-metilacetamido)etil]amino}pirid-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 369.428; MS (M + 1) 370.
292	N-(2-etoxi-4-metilpirid-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida		M.W. 313.360; MS (M + 1) 314.

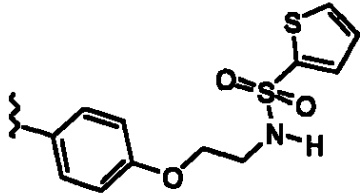
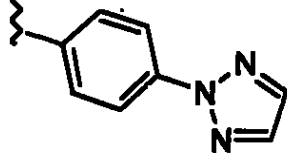
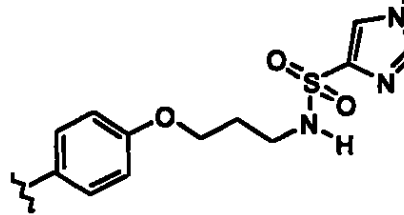
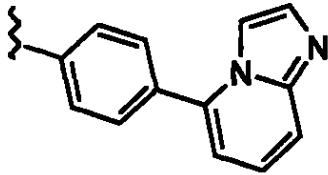
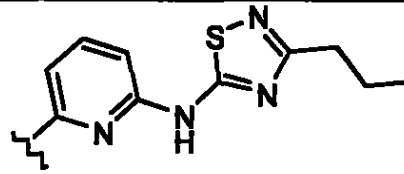
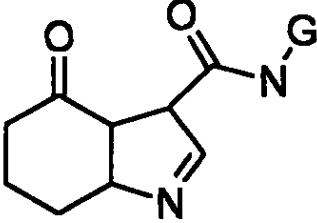
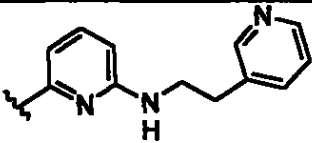
304	4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico {4-[2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil}-amida		
305	4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico (4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-amida		LRMS calculado 321; encontrado [M + 1] 322
306	4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico {4-[3-(1-metil-1H-imidazole-4-sulfonilamino)-propoxi]-fenil}-amida		LRMS calculado 471; encontrado [M + 1] 472
307	4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico imidazo[1,2-a]piridin-5-ilamida		LRMS calculado 294; encontrado [M + 1] 295
308	4-Oxo-3 ^a ,4,5,6,7,7 ^a -hexahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico[6-(3-propil-[1,2,4]tidazol-5-ilamino)-piridin-2-il]amida		¹ H NMR (CD ₃ OD) 0.75-0.95 (m, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 2.60-2.75 (m, 5H), 6.07 (d, 1H) 8.6 (s, 1H) LCMS encontrado [M + H] 305.2

TABLA II			
			
Art. #	Denominación	G	Datos Espectrales
293	N-[6-(2-piridin-3-il-etilamino)-piridin-2-il]-4-oxo-3a,4,5,6,7,7 ^a -hexahidro-1H-indol-3-acidamida carboxílica		LCMS encontrado (M+H) 299.3

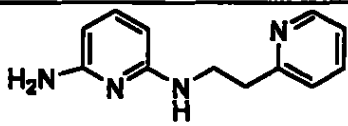
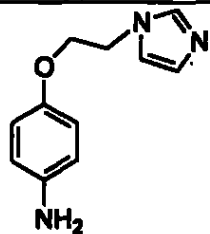
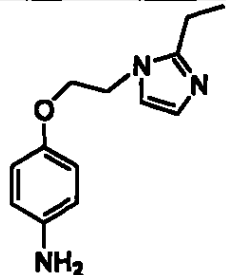
294	N-[6-(3-imidazol-1-il-propilamino)-piridin-2-il]-4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-carboxamida		LCMS encontrado (M+H) 379.3
295	N-[6-(3-propil-[1,2,4]tiadiazol-5y-lamino)-piridin-2-il]-4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-carboxamida		LCMS encontrado (M+H) 305.2
296	N-(6-etilamino-piridin-2-il)-4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico		LCMS encontrado (M+H) 299.3
297	4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico{6-(2-etil-imidazol-1il)-etoxi}-piridin-3-il}-amida		LCMS encontrado (M+H) 394.4
298	4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico{6-(2-imidazol-1-il-etoxi)-piridin-3-il}-amida		LCMS encontrado (M+H) 366.4

Ejemplo 5

Compuestos Intermedios

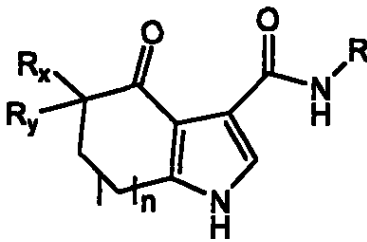
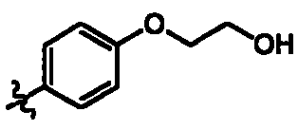
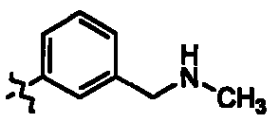
Los compuestos intermedios presentados en la TABLA III se han preparado utilizando los métodos proporcionados en los Esquemas III y IV.

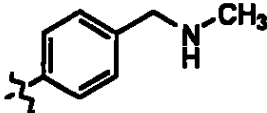
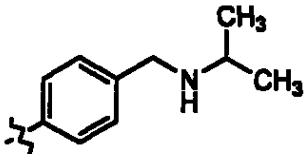
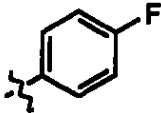
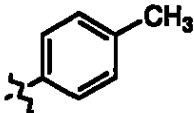
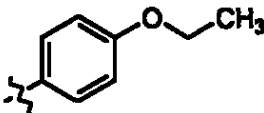
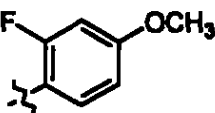
TABLA III				
Art#	Esquema	Denominación	Estructura	Datos
299	3	N-Etil-piridin-2,6-diamina		LCMS encontrado (M+H) 125
300	3	N-(3-Imidazol-1-il-propil)-piridin-2,6-diamina		LCMS encontrado (M+H) 218

301	3	N-(2-Piridin-2-il-etil)-piridin-2,6-diamina		LCMS encontrado (M+H) 215
302	4	4-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-fenilamina		LCMS encontrado (M+H) 204
303	4	4-[2-(2-Etil-imidazol-1-il)-etoxi]-fenilamina		LCMS encontrado (M+H) 232

Ejemplo 5

La solubilidad al agua de varios compuestos incluidos en el presente invento se determinó y comparó con aquéllos
5 compuestos que se encuentran fuera del alcance de este invento.
Los compuestos evaluados se incluyen en la Fórmula II:

TABLA IV				
				
Fórmula II				
Solubilidad al Agua (ug/ml)	Rx	Ry	n	R
23	H	H	1	
203	H	H	1	

143	H	H	2	
15	H	H	1	
1.0	H	H	1	
0.58	H	H	1	
0.34	H	H	1	
0.26	CH3	CH3	1	

Ejemplo 6

Preparación de Compuestos de Prueba Radioirradiados del Invento

Los compuestos de este invento se preparan como pruebas
5 radioirradiadas, en donde sus síntesis se llevan a cabo
empleando precursores que comprenden, al menos, un átomo que es
un radioisótopo. Se recomienda que el radioisótopo se
seleccione de, por lo menos, un carbono (de preferencia ^{14}C),
hidrógeno (de preferencia ^3H), sulfuro (de preferencia ^{35}S), o
10 yodo (de preferencia ^{125}I). Tales pruebas radioirradiadas son
convenientemente sintetizadas por un proveedor de radioisótopos
que se especializa en la venta de síntesis de compuestos de
prueba radioirradiados. Dichos proveedores son: Amersham
Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope

Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; y Moravsek Biochemicals Inc., Brea, CA.

5 De manera conveniente, los compuestos de prueba irradiados con tritio se preparan también catalíticamente por medio de un intercambio catalizado con platino en ácido trifluoroacético tritiado, un intercambio catalizado con ácido en ácido trifluoroacético tritiado, o un intercambio catalizado
10 heterogéneamente con gas. Asimismo, los compuestos de prueba irradiados con tritio pueden prepararse, cuando sea adecuado, mediante una reducción de borotritida de sodio. Todos los proveedores mencionados en el párrafo precedente pueden elaborar tales preparaciones, de manera conveniente, como una
15 radioirradiación por encargo, usando el compuesto del invento como sustrato.

Ejemplo 7

Autorradiografía Receptora

La autorradiografía receptora (fotogrametría receptora) se
20 realiza in vitro, tal como lo describe Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de Current Protocols in Pharmacology [Protocolos Actuales de Farmacología] (1998), John Wiley & Sons, Nueva York, utilizando compuestos radioirradiados del invento preparados tal como se describe en el Ejemplo anterior.

25

Ejemplo 8

Prueba de Unión

Esta constituye una prueba estándar para determinar la afinidad de unión GABA_A. La gran afinidad y selectividad de

los compuestos del presente invento para la ubicación de benzodiazepina del receptor GABA_A se confirma utilizando la prueba de unión descrita en Thomas y Tallman (*J. Bio. Chem.* 1981; 156:9838-9842, y *J. Neurosci.* 1983; 3:433-440).

5 Se disecciona y homogeniza tejido cortical de rata en 25 volúmenes (w/v) del regulador A (0.05 M Tris HCl regulador, pH 7.4 a 4 °C). El homogenado del tejido se centrifuga en el frío (4 °C) a 20,000 x g durante 20 minutos. El sobrenadante se decanta, la masa se homogeniza nuevamente en el mismo volumen
10 del regulador, y se vuelve a centrifugar a 20,000 x g. El sobrenadante de esta etapa de centrifugación y la masa se almacenan a -20 °C por una noche. Luego, la masa se descongela y se vuelve a suspender en 25 volúmenes del regulador A (peso/vol original), se centrifuga a 20,000 x g y se decanta el
15 sobrenadante. Este lavado se repite una vez más. Finalmente, la masa se vuelve a suspender en 50 volúmenes del regulador A.

Las incubaciones que contienen 100 µl de homogenado del tejido, 100 µl de radioligante, (0.5 nM ³H-Ro15-1788 [³H-Flumazenil], actividad específica 80 Ci/mmol), y el compuesto o
20 control de prueba (véase más adelante), se conducen a un volumen total de 500 µl con el regulador A. Las incubaciones se llevan a cabo durante 30 min a 4°C y luego se filtran rápidamente a través de filtros Whatman GFB, con la finalidad de separar los ligantes libres y unidos. Los filtros se lavan
25 dos veces con el regulador fresco A y se cuentan en un contador de centelleo líquido. La unión no específica (control) se determina mediante el desplazamiento de ³H Ro15-1788 con 10 µM de Diazepam (Research Biochemicals International, Natick, MA).

Se recopilaron datos por triplicado, se promediaron, y se calculó la inhibición porcentual de la unión total específica (Unión total específica = Total - No específica) para cada compuesto.

5 Una curva de la unión competitiva se consigue hasta con 11 puntos extendiendo la concentración del rango del compuesto de $10^{-12}M$ a $10^{-5}M$ obtenida por cada curva mediante el método descrito anteriormente, con la finalidad de determinar la inhibición porcentual. Los valores K_i se calculan de acuerdo
10 con la ecuación Cheng-Prusoff. Al ser examinados en esta prueba, los compuestos recomendados del invento presentan valores K_i menores que 1 μM , los compuestos más recomendados del invento cuentan con valores K_i menores que 500 nM, los compuestos aún más recomendados del invento tienen valores K_i
15 menores que 100 nM, y los compuestos incluso más recomendados muestran valores K_i menores que 10 nM.

Los resultados para los diversos compuestos de este invento se detallan en la Tabla V.

Tabla V	
<u>Número del Compuesto</u>	<u>K_i (nM)</u>
1	90
2	29
3	49
4	0.24
5	9
6	9
7	30
8	27
9	1.3
10	37
11	7
12	5

13	24
14	3
15	12

Ejemplo 9

Electrofisiología

La siguiente prueba se utiliza para determinar si un compuesto del invento actúa como un agonista, un antagonista, o un agonista inverso en la ubicación de la benzodiazepina del receptor GABA_A.

Las pruebas se llevan a cabo tal como se describe en White y Gurley (NeuroReport [Reporte Neurológico] 6: 1313-1316, 1995) y White, Gurley, Hartnett, Stirling, y Gregory (Receptors and Channels [Receptores y Canales] 3: 1-5, 1995) con modificaciones. Los registros electrofisiológicos se efectúan aplicando la técnica de la pinza de voltaje de dos electrodos a una membrana que cuente con un potencial de -70 mV. Los oocitos *Xenopus Laevis* se aíslan enzimáticamente y se inyectan con cRNA no-poliadenilatado mezclado en una proporción de 4:1:4 para las subunidades α , β y γ , respectivamente. De las nueve combinaciones de las subunidades α , β y γ descritas en las publicaciones de White y otros, las combinaciones recomendadas son are $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$. Se recomienda que todos los cRNAs de las subunidades de cada combinación sean clones humanos o todos sean clones de ratas. La secuencia de cada una de estas unidades clonadas está disponible en GENBANK, por ejemplo, ser humano α_1 , GENBANK registro de adquisiciones no. X14766, ser humano α_2 , GENBANK registro de adquisiciones no. A28100; ser humano α_3 , GENBANK registro de adquisiciones no.

A28102; ser humano α_5 , GENBANK registro de adquisiciones no.
 A28104; ser humano β_2 , GENBANK registro de adquisiciones no.
 M82919; ser humano β_3 , GENBANK registro de adquisiciones no.
 Z20136; ser humano β_2 , GENBANK registro de adquisiciones no.
 5 X15376; rata α_1 , GENBANK registro de adquisiciones no. L08490,
 rata α_2 , GENBANK registro de adquisiciones no. L08491; rata α_3 ,
 GENBANK registro de adquisiciones no. L08492; rata α_5 , GENBANK
 registro de adquisiciones no. L08494; rata β_2 , GENBANK registro
 de adquisiciones no. X15467; rata β_3 , GENBANK registro de
 10 adquisiciones no. X15468; y rata γ_2 , GENBANK registro de
 adquisiciones no. L08497. Para cada combinación de la
 subunidad, se introduce un mensaje suficiente para cada
 subunidad constituyente con el propósito de proporcionar
 amplitudes actuales de >10 nA cuando se aplica 1 μ M GABA.

15 Los compuestos se evalúan en comparación con una
 concentración de GABA que provoque <10% de la corriente máxima
 de GABA producible (por ejemplo, 1 μ M - 9 μ M). Cada oocito es
 expuesto a concentraciones de compuesto que van en aumento con
 el fin de evaluar una relación de concentración/efecto. La
 20 eficacia del compuesto se calcula como un cambio del porcentaje
 en la amplitud de la corriente: $100 * ((I_c/I) - 1)$, en donde I_c
 constituye la amplitud observada de la corriente producida por
 GABA en presencia del compuesto de la prueba e I es la amplitud
 observada de la corriente producida por GABA en ausencia del
 25 compuesto de la prueba.

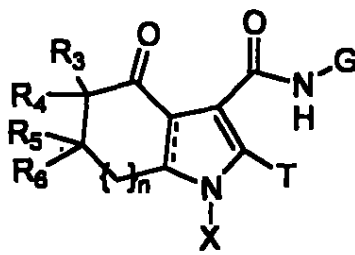
La especificidad de un compuesto para la ubicación de la
 benzodiazepina se determina al seguir la finalización de una

curva de concentración/efecto. Después de lavar el oocito lo suficiente como para retirar el compuesto aplicado previamente, éste se expone a GABA + 1 μ M RO15-1788, y luego a GABA + 1 μ M RO15-1788 + compuesto de la prueba. El cambio del porcentaje debido a la adición del compuesto se calcula de la manera antes explicada. Todo cambio de porcentaje observado en presencia de RO15-1788 se sustrae de los cambios de porcentaje en la amplitud actual observada en ausencia de 1 μ M RO15-1788. Estos valores netos se emplean para calcular la eficacia promedio y los valores EC_{50} por medio de métodos estándar. Con el propósito de evaluar la eficacia promedio y los valores EC_{50} , los datos de la concentración/efecto se promedian a través de las células y concuerdan con la ecuación logística.

El invento, así como la manera y el proceso para elaborarlo y usarlo, se describe a continuación mediante términos completos, claros, concisos y exactos con el propósito de permitir que cualquier experto en la técnica lo elabore y utilice. Se debe entender que la información precedente describe materializaciones físicas recomendadas del presente invento y que se pueden realizar modificaciones en éste sin alejarse del espíritu o alcance de este invento, tal como se exponen en las reivindicaciones. Con el fin de señalar de manera particular y reivindicar distintivamente el tema del invento, las siguientes reivindicaciones concluyen esta especificación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

T es halógeno, hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo o alcoxi;

X es hidrógeno, hidroxilo, amino, bencilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alquilo, o alcoxi;

G representa



10

en donde

Q es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo de heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 3 anillos, 3 a 8 miembros en cada anillo y de 1 a 3 heteroátomos;

15

W se selecciona de hidrógeno, -O-, -NH-, -NR₇-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NR₇C(=O)-, -NHS(O)₀₋₂-, -NR₇S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂NH-, -S(O)₀₋₂NR₇-, y CR₇R₈ en donde R₇ y R₈ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo, o R₇-R₈ tomados juntos representan una mitad cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, en donde W no puede ser hidrógeno cuando Q es fenilo, 2- ó 3-tienilo, o 2-,

20

3-, o 4 piridilo, indolilo, imidazolilo, o piridazinilo;

Z es hidrógeno, hidroxilo, cicloalquilo(alcoxi), amino, mono- o di(alquilo₁)amino, o azacicloalquilo, -
 5 O(alquilo₁), -S(O)₀₋₂(alquilo₁), -C(=O)(alquilo₁), -
 OC(=O)(alquilo₁), -OC(=O)H, -C(=O)O(alquilo₁), -
 C(=O)OH, -C(=O)NH(alquilo₁), -C(=O)N(alquilo₁)₂, -
 C(=O)NH₂, -NHC(=O)(alquilo₁), -NHC(=O)H, -
 N(alquilo₁)C(=O)(alquilo₁), NHS(O)₀₋₂(alquilo₁),
 10 -N(alquilo₁)S(O)₀₋₂(alquilo₁), -S(O)₀₋₂NH(alquilo₁),
 -S(O)₀₋₂(alquilo₁)N(alquilo₁),

En donde cada alquilo₁ es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples o combinaciones de las mismas, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi, o

Z es -N(R_M)₂S(O)₀₋₂(R_S) en donde

20 cada R_M es independientemente hidrógeno o alquilo donde el alquilo es recto, ramificado, o cíclico, puede contener una o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
 25 hidroxilo, oxo, halógeno amino, ciano, nitro, y alcoxi,

R_S es hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, arilo, o alquilo en donde

cada arilo y heteroarilo es optionalmecon uno o dos
de alquilo, hidroxí, alcoxi, triflourometilo,
halógeno, amino, o mono- o di- alquilamino; y

5 cada alquilo es opcionalmente sustituido con
hidroxí, alcoxi, triflourometilo, halógeno,
amino, mono- o di- alquilamino, arilo, o
heteroarilo; o

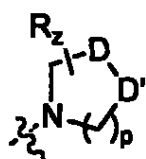
10 Z es fenilo o fenilalquilo donde la porción de fenilo es
opcionalmente sustituida con alquilo, hidroxí,
alcoxi, triflourometilo, halógeno, amino, o mono- o
di- alquilamino, o

Z es 2-, 3-, o 4-piridilo, 1- o 2-imidazolilo, 1-, 2-, ó
3-pirrolilo, azeditinilo, norborn-2-ilo, o adamantan-
2-ilo; cada uno de los cuales se puede sustutir en un
15 carbono terciario o un nitrógeno secundario con C₁-
C₆alquilo, o

Z s NR₉COR₁₀ en donde R₉ y R₁₀ son iguales o diferentes y
representan hidrógeno o alquilo o cicloalquilo, o

20 Z está conectado, opcionalmente mediante W, a Q desde un
anillo de 1-6 miembros; o

Z representa un grupo de la fórmula:



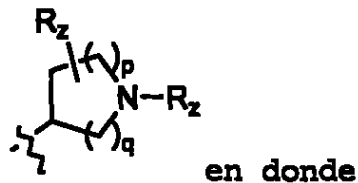
en donde

p es 1, 2, o 3;

25 D y D' independientemente representan oxígeno, NR_y o
CHR_y siempre que sólo D o D' puede ser NR_y en
donde cada R_y es hidrógeno o alquilo; y

R_z is hidrógeno o alquilo, o

Z representa un grupo de la fórmula:

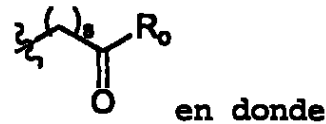


p es 1, 2, ó 3;

5 q es 0, 1, ó 2;

cada R_z es independientemente hidrógeno o alquilo; o

Z representa un grupo de la fórmula:

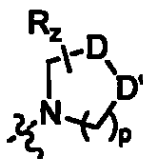


10 s es 0, 1, 2 ó 3, y la suma de s y m es no menor que 1;

R_0 es hidroxí, C_1-C_6 alcoxí, amino, mono- o dialquilamino, en donde cada alquilo es independiente y opcionalmente sustituido con

15 amino, mono- o dialquilamino, o

R_0 es un grupo de la fórmula



en donde p, D, D', y R_z son como se definen anteriormente;

20  y  independientemente representan una cadena de carbono opcionalmenete sustituida con halógeno, oxo, ciano, nitro, amino, mono o dialquilamino,

alquilo, alqueniilo, alquiniilo, trifluorometilo,
trifluorometoxi, or cycloalquilo;

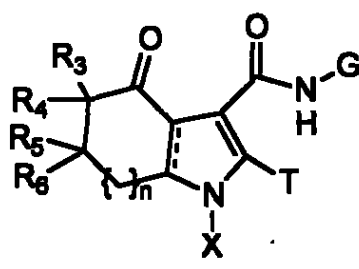
en donde

k es 0, 1, 2, ó 3;

5 m es 0, 1, 2, ó 3; y

 representa una cadena de carbono opcionalmente
sustituida con R₅ y R₆ y n es 0, 1, 2, ó 3; y R₃, R₄,
R₅, y R₆ son iguales o diferentes y son
independientemente seleccionados en cada caso desde
10 hidrógeno, alquilo, -COR₁₁ o -CO₂R₁₁ en donde R₁₁ es
alquilo o cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono; o
-CONR₁₂R₁₃ en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan
independientemte de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo que
tiene 3-7 átomos de carbono, fenilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo,
15 o NR₁₂R₁₃ forma un grupo heterocíclico de morfolinilo,
piperidinilo, pirrolidinilo, o N-alquilo piperazinilo; o
R₃-R₄ se pueden tomar juntos para formar una mitad cíclica
que tiene 3-7 átomos de carbono; o
R₅-R₆ se pueden tomar juntos para formar una mitad cíclica
20 que tiene 3-7 átomos de carbono;
en donde cada grupo de alquilo que forma R₃, R₄, R₅,
o R₆ substituyente o mitad del mismo se puede
sustituir independientemente con hidroxí o mono-
or dialquilamino en donde cada alquilo es
25 independientemente alquilo o cicloalquilo.

2. Un compuesto de la fórmula:

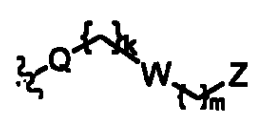


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

T es halógeno, hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₆ amino, alquilo o C₁-C₆ alcoxi;

5 X es hidrógeno, hidroxilo, amino, C₁-C₆ alquilo, o C₁-C₆ alcoxi;

G representa



en donde

Q es fenilo, 2- ó 3-tienilo, o 2-, 3-, ó 4 piridilo, 2-,
 10 4-, ó 5-pirimidinilo, indolilo, imidazolilo, piridazinilo, 1,4-benzodioxazinilo, 1,3-benzodioxolilo o imidazo[1,2-a]piridinilo, todos los cuales se pueden sustituir por uno o más de hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro,
 15 amino, y mono- or dialquilo(C₁-C₆)amino;

W se selecciona de hidrógeno, -O-, -NH-, -NR₇-, -S(O)₀₋₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -NR₇C(=O)-, -NHS(O)₀₋₂-, -NR₇S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂NH-, -S(O)₀₋₂R₇H-, y CR₇R₈ en donde R₇ y R₈ son iguales o
 20 diferentes y representan hidrógeno, alquilo, o R₇-R₈ tomados juntos representan una mitad cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono, en donde W no puede ser hidrógeno cuando Q es fenilo, 2- ó 3-tienilo, o 2-,

3-, 6 4 piridilo, indolilo, imidazolilo, o
piridazinilo;

Z es hidrógeno, hidroxilo, C_3-C_7 cicloalquilo (C_1-C_6 alcoxi),
amino, mono- o di(C_1-C_6 alquilo₁) amino, o C_3-C_7
5 azacicloalquilo, $-O(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6$
alquilo₁), $-C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, $-OC(=O)(C_1-C_6$
alquilo₁), $-OC(=O)H$, $-C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, -
 $C(=O)OH$, $-C(=O)NH(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, $-C(=O)NH_2$, -
10 $NHC(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, $-NHC(=O)H$, $-N(C_1-C_6$
alquilo₁) $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, $-NHS(O)_{0-2}(C_1-C_6$
alquilo₁), $-N(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)S(O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, -
 $S(O)_{0-2}NH(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$, o
 $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)N(C_1-C_6 \text{ alquilo}_1)$,

en donde C_1-C_6 alquilo₁ se elige
15 independientemente en cada caso y es recto,
ramificado o cíclico, puede contener uno o dos
enlaces dobles o triples, y es no sustituido o
sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino,
20 ciano, nitro, and alcoxi, o

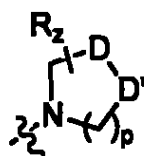
Z es fenilo o fenil(C_1-C_6)alquilo en donde la porción de
fenilo es opcionalmente sustituida con C_1-C_6 alquilo,
hidroxilo, C_1-C_6 alcoxi, trifluorometilo,
trifluorometoxi, halógeno, amino, o mono- o di C_1-C_6
25 alquilamino, o

Z es 2-, 3-, 6 4-piridilo, 1- 6 2-imidazolilo, 1-, 2-, 6
3-pirrolilo, o adamantano-2-ilo; cada uno de los
cuales se puede sustituir en un carbono terciario o
un nitrógeno secundario con C_1-C_6 alquilo, o

Z es NR_9COR_{10} en donde R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C_1-C_6 alquilo o C_3-C_7 cicloalquilo, o

Z está conectado, opcionalmente mediante W, a Q desde un anillo de 1-6 miembros; o

Z representa un grupo de la fórmula:

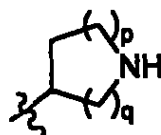


en donde

p es 1, 2, ó 3;

D y D' representan independientemente oxígeno, NR_y o CHR_y siempre que D o D' pueda ser NR_y en donde cada R_y es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y R_z es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo, o

Z representa un grupo de la fórmula:



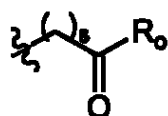
en donde

p es 1, 2, ó 3;

q es 0, 1, ó 2;

R_z es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; o

un grupo de la fórmula:



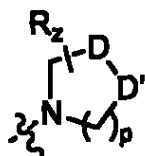
en donde

s es 0, 1, 2 ó 3, y la suma de s y m no es menor que 1;

R_0 es hidroxí, C_1-C_6 alcoxi, amino, mono- o di- C_1-C_6 alquilamino en donde cada alquilo es

sustituido independiente y opcionalmente con
amino, mono- o diC₁-C₆alquilamino, o

R₆ es un grupo de la fórmula



5 en donde p, D, D', y R₂ son como se definen
anteriormente;



y



representan independientemente una cadena
de carbono sustituida opcionalmente con hidrógeno,
halógeno, oxo, ciano, nitro, amino, mono o di(C₁-
C₆)alquilamino, cadena recta o ramificada C₁-C₆
alquilo, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₂-C₆
trifluorometilo, trifluorometoxi, o cicloC₁-C₆
alquilo;

10

en donde

15

k es 0, 1, 2, ó 3;

m es 0, 1, 2, ó 3; y



representa una cadena de carbono sustituida
opcionalmente con R₅ y R₆ y es 0, 1, 2, ó 3;

R₃, R₄, R₅, y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan

20

independientemente en cada caso de hidrógeno, C₁-C₆
alquilo, -COR₁₁ o -CO₂R₁₁ en donde R₁₁ es C₁-C₆alquilo
o C₃-C₇ cicloalquilo; o

-CONR₁₂R₁₃ en donde R₁₂ y R₁₃ se seleccionan
independientemente de hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₇
cicloalquilo, fenilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, o NR₁₂R₁₃

25

forma un grupo heterocíclico el cual es morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, o N-alquilo piperazinilo; o

R3-R4 se pueden tomar juntos para formar una mitad cíclica que tiene 3-7 átomos de carbono; o

R5-R6 se pueden tomar juntos para formar una mitad cíclica
que tiene 3-7 átomos de átomos de carbono; y

en donde cada grupo de alquiler que forma un $R_3, R_4,$

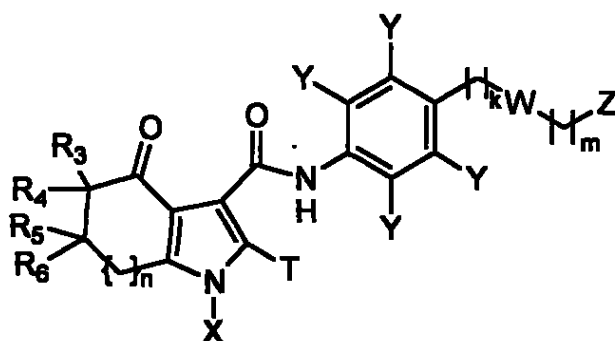
ser sustituido independientemente con hidroxilo o mono- o dialquilamino en donde cada alquilo es independientemente C₃-C₇ alquilo o cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en
15 donde Q es fenilo o piridilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Q es fenilo o piridilo; y

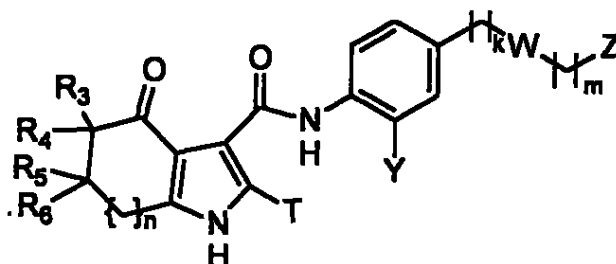
ya sea el grupo $\begin{array}{c} \{ \} \\ \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} k$ o el grupo $\begin{array}{c} \{ \} \\ \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array} m$ es sustituido por oxo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de
20 la fórmula:



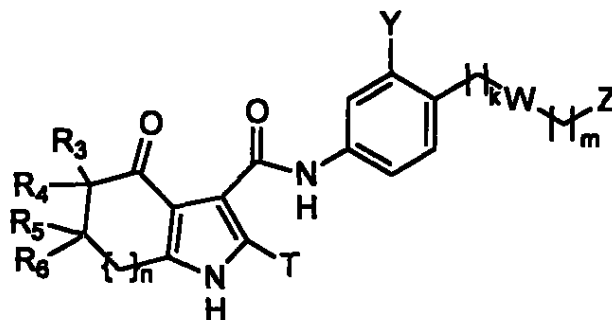
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxil, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

5 6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



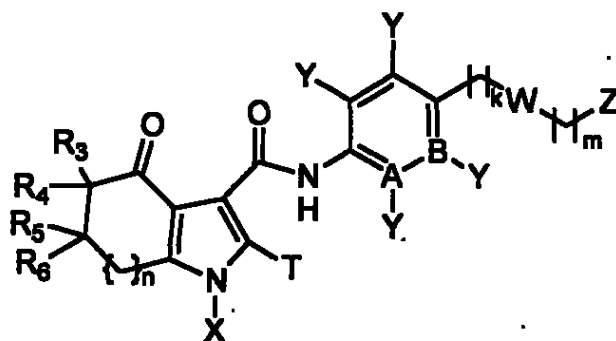
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxil, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi,
10 ciano, nitro, amino, y mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de
15 hidrógeno, hidroxil, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- or dialquilo(C₁-C₆)amino.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

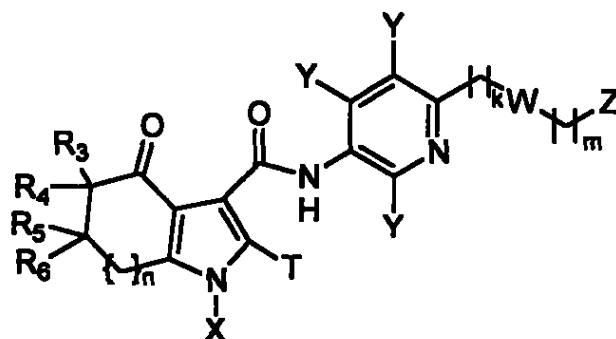
cuando A es nitrógeno Y es hidrógeno;

5 cuando B es nitrógeno Y es hidrógeno;

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

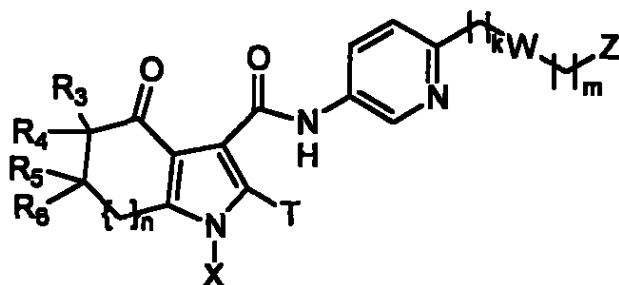
9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de

10 la fórmula:



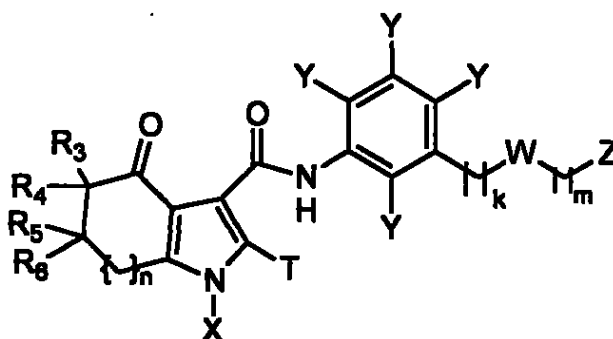
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

15 10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



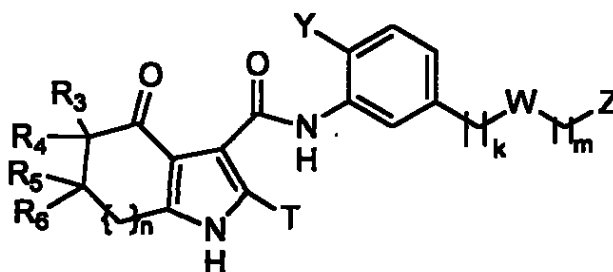
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso hidrógeno, hidróxi, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- or dialquilo(C₁-C₆)amino.

5 .11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



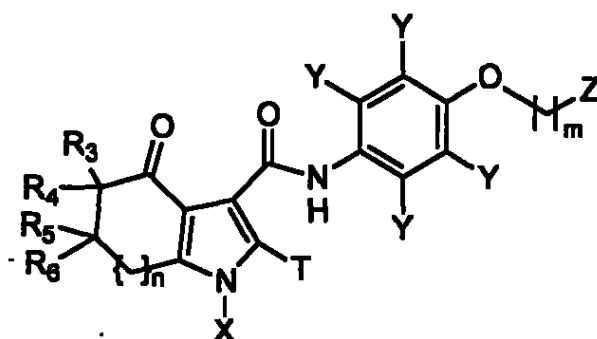
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidróxi, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, 10 ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



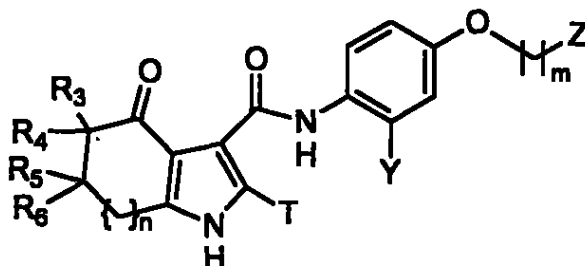
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de 15 hidrógeno, hidróxi, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



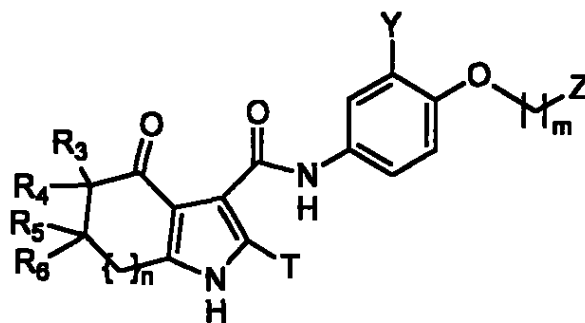
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de 5 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



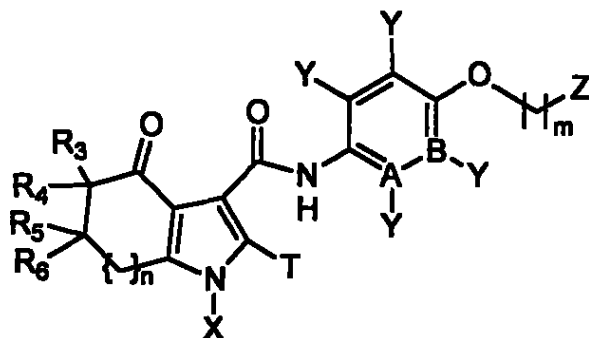
10 en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

- 5 16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

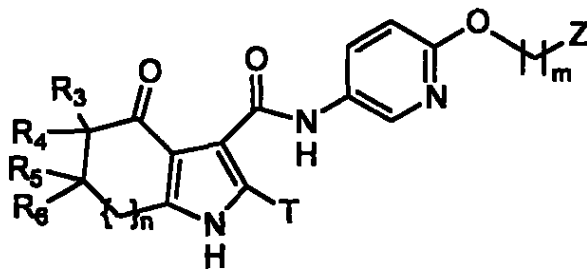
A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

- 10 cuando A es nitrógeno Y es hidrógeno;

cuando B es nitrógeno Y es hidrógeno; y

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- or dialquilo(C₁-C₆)amino.

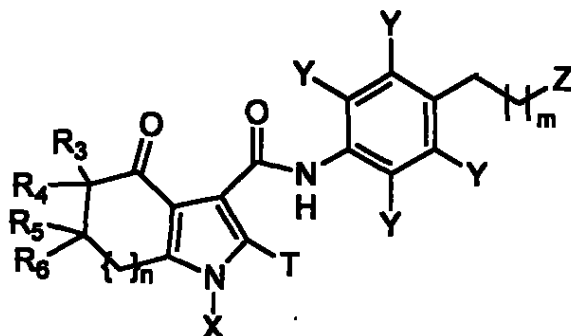
- 15 17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

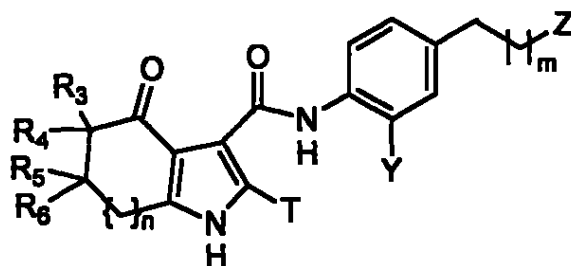
Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

18. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1, de la
5 fórmula:



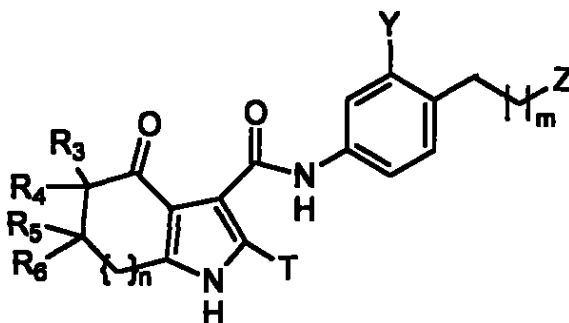
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

10 19. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



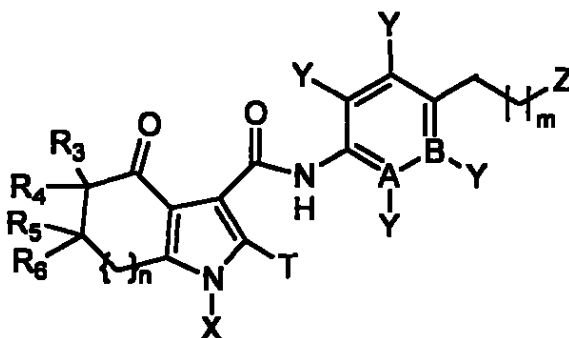
15 en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

20. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidróxi, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- or dialquil(C₁-C₆)amino.

- 5 21. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

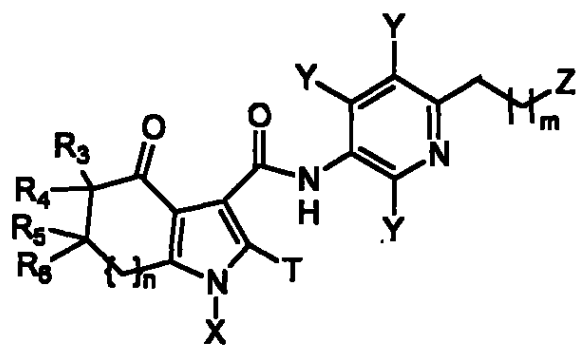
A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

- 10 cuando A es nitrógeno Y es hidrógeno;

cuando B es nitrógeno Y es hidrógeno; y

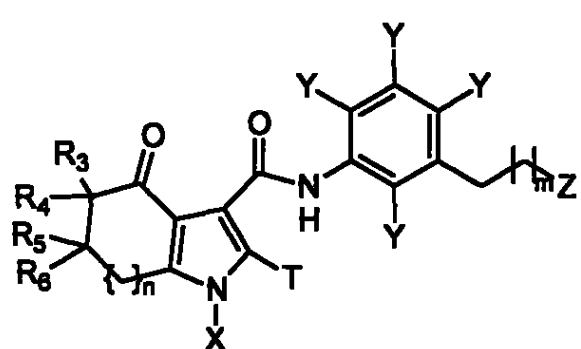
Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidróxi, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

- 15 22. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

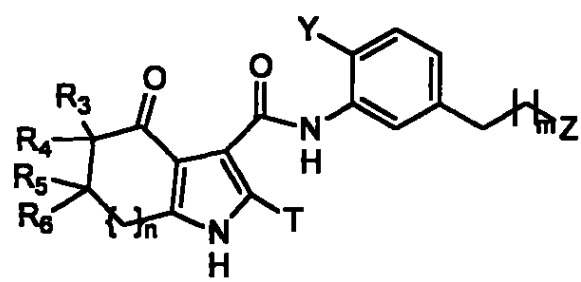
5 23. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

10

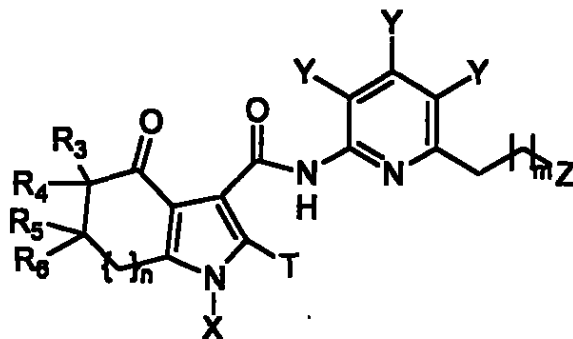
24. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es:



en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxí, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

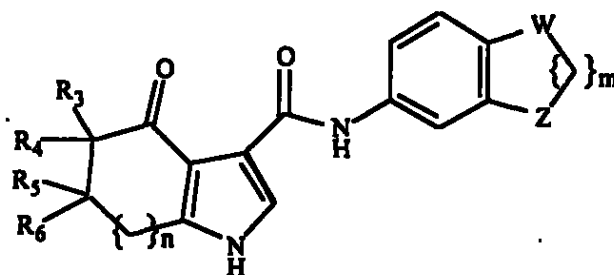
15

25. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es:



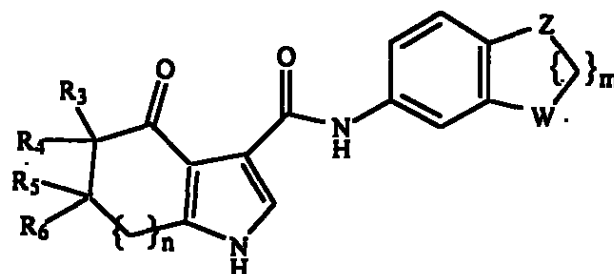
en donde Y es seleccionado independientemente en cada caso de 5 hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

26. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



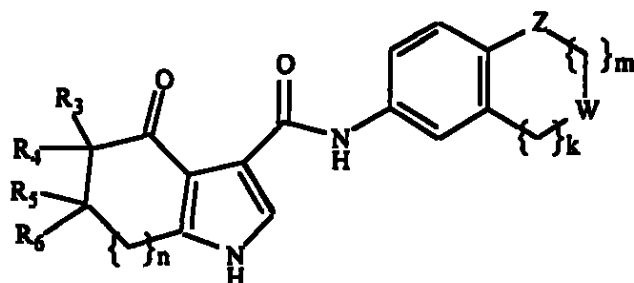
10

27. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:

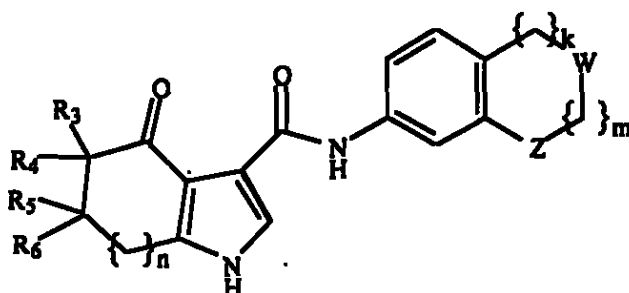


28. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:

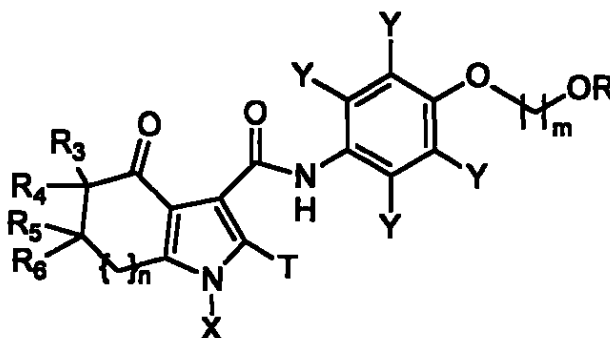
15



29. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



30. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:

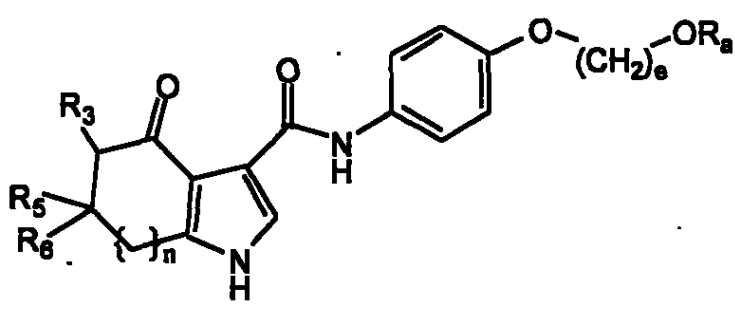


en donde:

R es hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es recto, ramificado, o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, and alcoxi; y

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

31. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



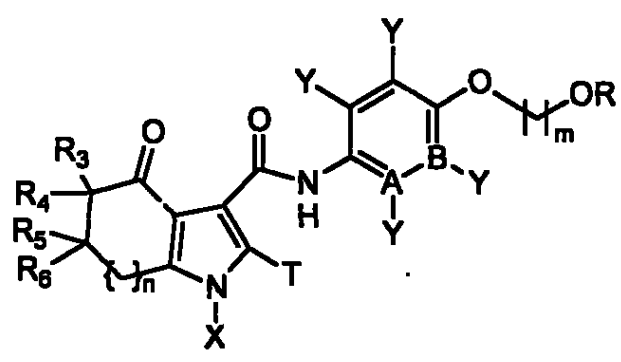
en donde

5 R3, R5, y R6 independientemente representan hidrógeno, o alquilo;

Ra representa hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es halogenado opcionalmente; y

e es un número entero de 1-3.

10 32. Un compuesto de acuerdo con la Revindicación 1, de la fórmula:



en donde

A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

15 cuando A es nitrógeno Y es hidrógeno;

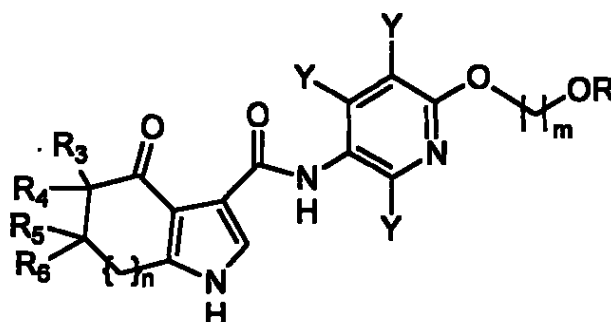
cuando B es nitrógeno Y es hidrógeno;

R es hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno

o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxilo; y

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxilo, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

33. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:

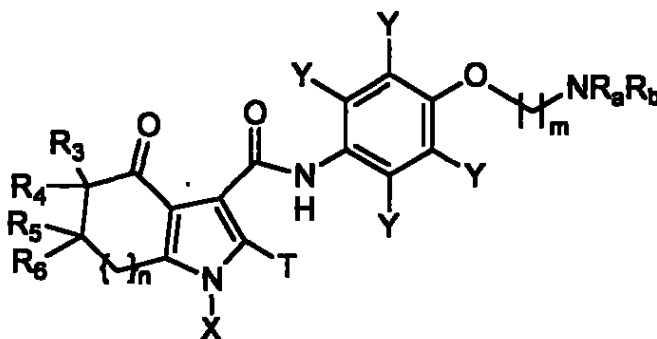


en donde

10 R es hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxilo; y

15 Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxilo, ciano, nitro, amino, and mono- o dialquilo(C₁-C₆)amino.

34. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



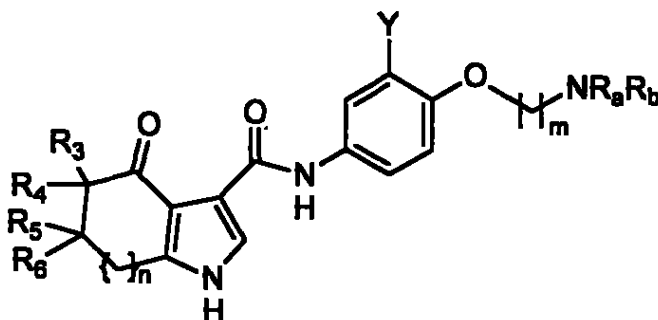
en donde:

R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo, en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

R_a y R_b se pueden unir para formar un anillo de heterocicloalquilo; y

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C_1-C_6)amino.

35. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



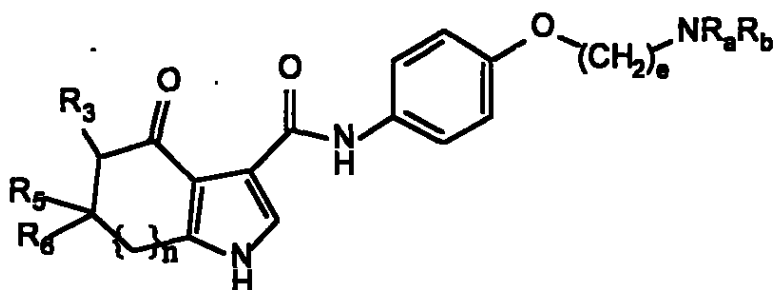
en donde:

R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo, en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

R_a y R_b se pueden unir para formar un anillo de heterocicloalquilo; y

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

36. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la
5 fórmula:



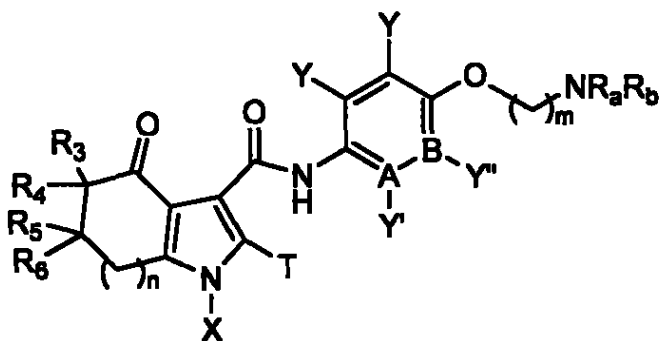
en donde

R₃, R₅, y R₆ representan independientemente hidrógeno, o alquilo;

10 Ra y Rb representan independientemente hidrógeno o alquilo;

e es un número entero de 2-3.

37. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la
fórmula:



15

en donde:

A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

cuando A es nitrógeno, Y' es un par de electrones;

cuando B es nitrógeno; Y'' es un par de electrones;

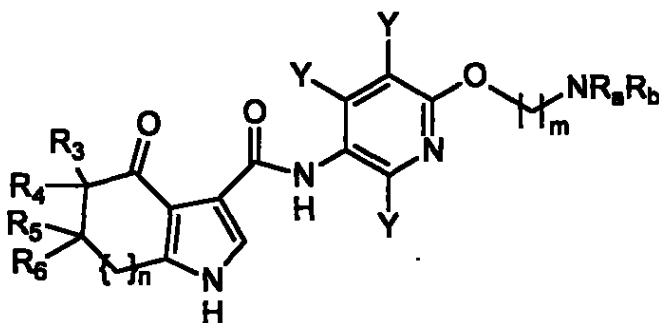
R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo, en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más
 5 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxilo;

Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C_1-C_6)amino;

10 cuando A es carbono, Y' es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo, ciano, nitro, amino, o mono- o dialquil(C_1-C_6)amino; y

cuando B es carbono, Y'' es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxilo, ciano, nitro, amino, o mono- o
 15 dialquil(C_1-C_6)amino.

38. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde:

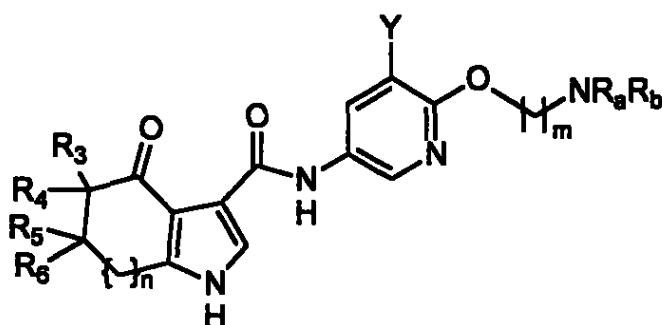
20 R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de: hidroxí, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

R_a y R_b se pueden unir para formar un anillo de heterocicloalquilo; y

5 Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxí, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C_1-C_6)amino.

39. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



10

en donde:

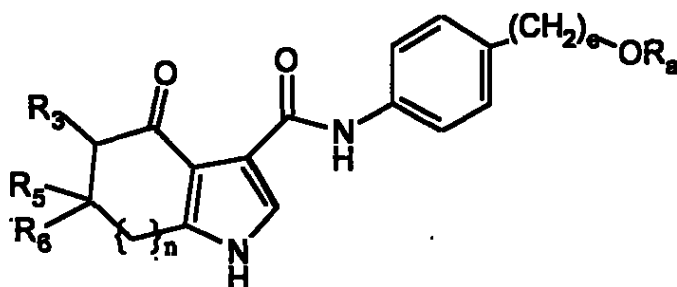
R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlacesdobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxí, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

15

R_a y R_b se pueden unir para formar un anillo de heterocicloalquilo; y

20 Y es seleccionado independientemente en cada caso de hidrógeno, hidroxí, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o diaquil(C_1-C_6)amino.

40. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



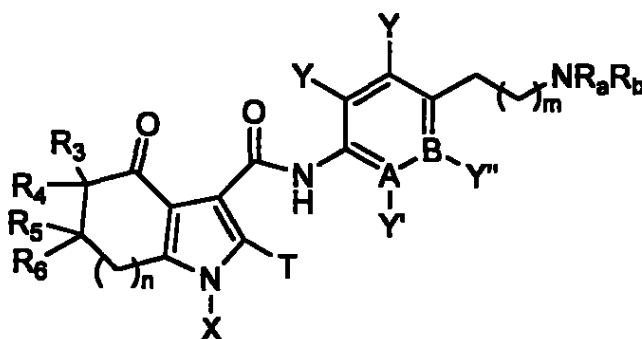
en donde

R_3 , R_5 , y R_6 representan independientemente hidrógeno, o alquilo;

5 R_a representa hidrógeno o alquilo en donde el alquilo es halogenado opcionalmente; y

e es un número entero de 1-3.

41. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



10

en donde:

A o B es nitrógeno y el otro es carbono;

A es nitrógeno, Y' es un par de electrones;

cuando B es nitrógeno, Y'' es un par de electrones;

15 R_a y R_b son independientemente hidrógeno o alquilo en donde cada alquilo es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro, y alcoxi; o

20

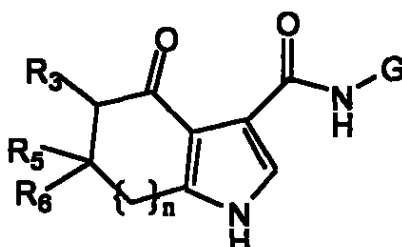
NR_aR_b forma un anillo de heterocicloalquilo;

Y es independientemente seleccionado en cada caso de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, y mono- o dialquil(C₁-C₆)amino;

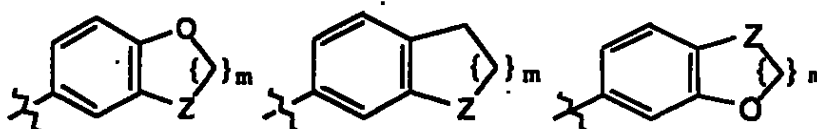
cuando A es carbono, Y' es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, o mono- o dialquil(C₁-C₆)amino; y

cuando B es carbono, Y'' es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, o mono- o dialquil(C₁-C₆)amino.

42. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, de la fórmula:



en donde G representa:



en donde Z es oxígeno, nitrógeno, o metileno; y m es 1 ó 2.

43. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es

N-[4-(2-Pirrolidiniletoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-(2-n-Propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N-[3-(2-Ciclobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-(2-t-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N-[3-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{3-[2-(4-Metilciclohexil)aminoetoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

N-{3-[2-(3-Trifluorometilbencilamino)etoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

15 44. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es

N-{3-[3-(3-Trifluorometilbencilamino)propoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-Dimetilaminoetil)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Pirrolidin-1-ilet)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Diisopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

25 N-[4-(2-Metilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[2-Fluoro-4-(2-etilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol carboxamida;

N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N-[2-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetox) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; ó

N-[3-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

10 45. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es

N-[3-Fluoro-4-(2-n-propilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-(2-Ciclopropilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida hemifumarato;

N-[2-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

25 N-[3-Fluoro-4-(2-Ciclopropilmetilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida tosilato;

N-[4-(2-Isobutilaminoetoxi) fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

N-[2-Fluoro-4-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

46. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la
5 cual es

N-[3-Fluoro-4-(2-Isobutilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[3-Fluoro-4-(2-n-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N-[4-(2-t-Butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-Fluoro-4-(2-t-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-adamant-2-ilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[4-[(R)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-[(S)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; or

25 N-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

47. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es

N-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N- [4- (2-Dimetilaminoetoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- [3-Fluoro-4- (2-dimetilaminoetoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N- [4- (2-Pirrolidin-1-iletoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- [4- (2-Imidaz-1-iletoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N- [3-Fluoro-4- (2-morofolin-1-iletoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- [3-Fluoro-4- (2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil] -4-oxo-,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- [4- (2-Piperidin-2-iletoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N- {4- [3- (2,2,2,-Trifluoretil) aminopropoxi] fenil} -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

N- [4- (3-Isopropilaminopropoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

20 48. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es

N- {4- [3- (2-Metilpropil) aminopropoxi] fenil} -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- [4- (3-Isobutilaminopropoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

25 N- [4- (3-Ciclopropilmetilaminopropoxi) fenil] -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N- {4- [3- (3-Etilpropil) aminopropoxi] fenil} -4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(3-Ciclopentilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[3-(N-Ciclopropilmetil,N-propil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N-[4-(2-Metilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Etilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N-[4-(2-Etilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida; o

N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

49. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es

15 N-[4-(2-n-Propilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-Isopropilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-n-Butilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

25 N-[4-(2-t-Butilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Bencilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Bencilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-(Pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

5 N-[4-(Pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida.

50. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual es

10 N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(Pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-[(R)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N-[4-[(R)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-[4-[(S)-Pirrolidin-2-ilmetoxi]pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(3-Dimetilaminopropoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

25 N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida; o

N-[4-(2-Dimetilaminoetoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

51. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual es

N-{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-ilo)etoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N-{4-[2-Morfolin-1-iletoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[2-Piperidin-1-iletoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N-{4-[2-Piperidin-1-iletoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-clorhidrato de carboxamida;

N-{4-[(1-Metil-pirrolidin-3-ilo)metoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[(1-Etil-pirrolidin-3-ilo)metoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

15 N-{4-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-ilo)etoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-ilo)etoxi]pirid-3-ilo}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-hidrato de carboxamida;

20 N-[4-(3-n-Propilaminopropoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

N-[4-(3-Ciclopropilmetilaminopropoxi)pirid-3-ilo]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

52. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

25 N-{4-[3-(2-etilbutil)aminopropoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(3-ciclohexilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(3-ciclohexilmetilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[3-(pirid-4-ilmetil)aminopropoxi]pirid-3-yl}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoksi)pirid-3-yl]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indole-3-carboxamida;

5 N-[4-(3-di-n-propilaminopropoxi)pirid-3-il]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[3-di(ciclopropilmetil)aminopropoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

10 N-{4-[3-di(2-ethylbutil)aminopropoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[3-di(pirid-4-ilmetil)aminopropoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; or

N-{4-[2-(2-pirrolidin-1-iletoksi)etoxi]pirid-3-il}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

15 53. Compuesto según la Reivindicación, 1 que es

N-{4-[2-(2,2-dimetilaminoetilamino)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-{4-[2-(4-metilaminopiperizin-1il)-2-oxoetil]fenil}-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

20 N-{4-[7-azabicyclo(2.2.1)hept-2-iloxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(2-dietilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

25 N-[3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(2-di-i-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(2-n-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(2-n-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(metilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida; or

5 N-{3-[3-(N-etil,N-metil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida.

54. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-{3-[3-(N-ciclopropilmetil,N-n-propil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(azeditinolpropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-etilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

15 N-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-n-propilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

20 N-[3-(3-isopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-ciclopropilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-ciclopropilmetilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida; o

25 N-[3-(3-ciclobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida.

55. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-[3-(3-ciclohexilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(3-etilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(2-metilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

5 N-{3-[3-(isobutilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(t-butilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

10 N-{3-[3-(2-metilbutil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(Isoamilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(4-metilpentil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

15 N-{3-[3-(1,1-dimetilpropil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida; o

N-{3-[3-(3,3,-dimetilbutil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida.

56. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

20 N-{3-[3-(2,4-dimetilpent-3-il)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(4-metilciclohexil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

25 N-{3-[3-(4-t-butilciclohexil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(2,6-dimetilciclohexil)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-{3-[3-(1-feniletíl)aminopropoxi]fenil}-4-oxo-
1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

745

N-[3-(3-norborn-2-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-adamant-1-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

5 N-[3-(3-norborn-2-ilmetilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-(3-adamant-2-ilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida; o

10 N-[4-(2-etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida.

57. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-[4-(2-etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida clorhidrato;

15 N-[2-fluoro-4-(2-etilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(2-n-propilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(2-ciclopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-n-butilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(3-etilaminopropoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

25 N-[4-[3-(1-fenil-1-metiletil)aminopropoxi]fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(pirid-3-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida; o

N-[4-(pirid-4-ilmetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida clorhidrato.

58. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-[4-(2-dimetilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(2-dietilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(2-pirrolidin-1-ilethoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrole-3-carboxamida;

10 N-[4-(2-Pirrolidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrole-3-carboxamida clorhidrato;

N-[4-(2-piperidin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

15 N-[4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etoxi]pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-[(1-etil-pirrolidin-3-il)metoxi]pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

20 N-[4-(2-morfolin-1-iletoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(2-dietilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrole-3-carboxamida; o

N-[4-(2-n-propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida.

25 59. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-[4-(2-n-propilaminoetoxi)pirid-3-il]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida clorhidrato;

N-[4-(2-isopropilaminoetoxi)fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(3-isopropilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrole-3-carboxamida;

N-[4-(3-ciclopropilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

5 N-[4-(3-ciclobutilaminopropox) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(3-ciclopropilmetilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

10 N-[4-(3-isobutilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-[3-(2,2-dimetilpropil) aminopropoxi] fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-[3-(3-etilpropil) aminopropoxi] fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

15 N-[4-[3-(2-metilbutil) aminopropoxi] fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrole-3-carboxamida.

60. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-[4-[3-(2-metilpropil) aminopropoxi] fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

20 N-[4-(3-i-pentilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(3-ciclohexilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

25 N-[4-[3-(N-ciclopropilmetil, N-n-propil) aminopropoxi] fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(3-indan-2-ilaminopropoxi) fenil]-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidro-ciclohepta[b]pirrol-3-carboxamida;

N-[3-fluoro-4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

5 N-[3-fluoro-4-(2-etilamino-2-oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

N-[3-fluoro-4-(2-dietilamino-2-oxoetoxi)fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida; o

10 N-[3-fluoro-4-[2-(4-metilpiperizin-1-il)-2-oxoetoxi]fenil]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida.

61. Compuesto según la Reivindicación 1, que es

N-etil-N-[2-(etilamino)etil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida;

15 N-[2-(dipropilamino)etil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida;

N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida;

20 N-[2-(dietilamino)etil]-N-etil-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida;

N-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)fenil](4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carboxamida;

N-[3-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)fenil](4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carboxamida;

25 (4-oxo-(4,5,6,7-trihidroindol-3-il))-N-[4-(2-oxo-2-piperaziniletoxi)fenil]carboxamida;

N-[3-(dietilamino)propil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahidroindol-3-il))carbonilamino]fenoxi}acetamida;

N-[3-(dietilamino)propil]-2-{2-fluoro-4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-il)) carbonilamino] fenoxi} acetamida;

N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-2-{4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-il)) carbonilamino] fenoxi} acetamida;

5 N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil]-2-{2-fluoro-4-[(4-oxo-(4,5,6,7-tetrahydroindol-3-il)) carbonilamino] fenoxi} acetamida;

N-(2-{[2-(N-metilacetamida)etil] amino}pirid-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida

10 N-(2-etoxi-4-metilpirid-5-il)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-carboxamida;

4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico {4-[2-(tiofeno-2-sulfonilamino)-etoxi]-fenil}-amida;

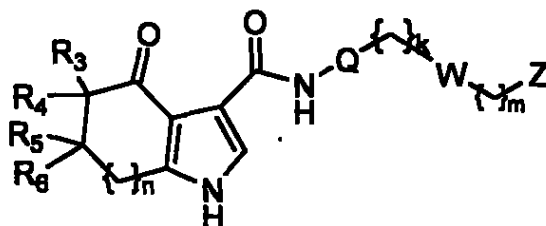
4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico (4-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-amida;

15 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico {4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-propoxi]-fenil}-amida;

4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico imidazo[1,2-a]piridin-5-ilamida; o

20 4-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indol-3-ácido carboxílico[6-(3-propil-[1,2,4]tidazol-5-ilamino)-piridin-2-il]amida.

62. Compuesto según la Reivindicación 1, de la fórmula:



25 o las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de la misma donde:

Q es fenil o 3-piridil, cada uno de los cuales puede ser monosustituido o bisustituido por un hidroxilo o un halógeno;

W es oxígeno o nitrógeno;

5 Z es hidrógeno, hidroxilo, C₃-C₇ cicloalquil(C₁-C₆ alcoxi), amino, mono- o di(C₁-C₆ alquil₁)amino, o C₃-C₇ azacicloalquil, -O(C₁-C₆ alquil₁), -S(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquil), -C(=O) (C₁-C₆ alquil₁), -OC(=O) (C₁-C₆ alquil₁), -OC(=O)H, -C(=O)O(C₁-C₆ alquil₁), -C(=O)OH, -C(=O)NH(C₁-C₆ alquil₁), -C(=O)NH₂,
 10 -NHC(=O) (C₁-C₆ alquil₁), -NHC(=O)H, -N(C₁-C₆ alquil₁)C(=O) (C₁-C₆ alquil₁), -NHS(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquil₁), -N(C₁-C₆ alquil₁)S(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquil₁), -S(O)₀₋₂NH(C₁-C₆ alquil₁), o -S(O)₀₋₂(C₁-C₆ alquil₁)N(C₁-C₆ alquil₁),

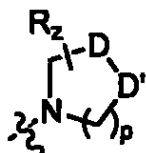
donde C₁-C₆ alquil₁ se selecciona
 15 independientemente en cada ocurrencia y es recto, ramificado o cíclico, puede incluir uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o es sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de: hidroxilo, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro o alcoxi, o
 20

Z es fenil o fenil(C₁-C₆)alquil donde la porción fenil es opcionalmente sustituida por C₁-C₆ alquil, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, trifluorometil, trifluorometoxi, halógeno, amino, o mono- o diC₁-C₆ alquilamino, o

25 Z es 2-, 3-, o 4-piridil, 1- o 2-imidazolil, 1-, 2-, o 3-pirrolil, o adamantano-2-il; cada uno de los cuales puede ser sustituido en un carbono terciario o un nitrógeno secundario por C₁-C₆alquil, o

Z es $\text{NR}_9\text{COR}_{10}$ donde R_9 y R_{10} son iguales o diferentes y representan hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil o $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalquil, o Z está unido, opcionalmente a través de W a Q desde un anillo de 1 a 6 miembros; o

5 Z representa un grupo de la fórmula:



donde

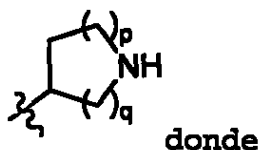
p es 1, 2, o 3;

D y D' representan independientemente oxígeno, NR_y o CHR_y

10 siempre y cuando sólo uno de D y D' sea NR_y donde cada R_y es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil; y

R_z es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, o

Z representa un grupo de la fórmula:



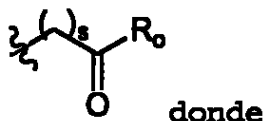
donde

15 p es 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

R_z es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil; o

un grupo de la fórmula:

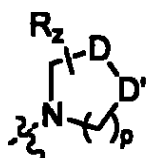


donde

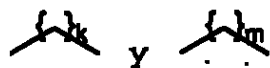
20 s es 0, 1, 2 o 3, y la suma de s y m es no menos de 1;

R_0 es hidroxí, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, amino, mono- o di $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamino, donde cada alquil es independiente u opcionalmente sustituido por amino, mono o di $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilamino, o

R_0 es un grupo de la fórmula



donde p , D , D' y R_2 son según se define a continuación;



representan independientemente una cadena

5 de carbono opcionalmente sustituida por hidrógeno, halógeno, oxo, ciano, nitro, amino, mono o di(C_1-C_6)alquilamino, una cadena recta o ramificada C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_2-C_6 alquinil, trifluorometil, trifluorometoxi, o ciclo C_1-C_6 alquil;

10 en donde

k es 0, 1, 2 o 3;

m es 0, 1, 2 o 3; y



representa una cadena de carbono opcionalmente sustituida por R_5 y R_6 y n es 0, 1, 2 o 3;

15 R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son iguales o diferentes e independientemente seleccionados en cada ocurrencia de: hidrógeno, C_1-C_6 alquil, $-COR_{11}$ o $-CO_2R_{11}$ donde R_{11} es C_1-C_6 alquil o C_3-C_7 cycloalquil; o

20 $-CONR_{12}R_{13}$ donde R_{12} y R_{13} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, C_1-C_6 alquil, C_3-C_7 cicloalquil, fenil, 2-, 3- o 4-piridil, o $NR_{12}R_{13}$ forma un grupo heterocíclico que es morfolinil, piperidinil, pirrolidinil o N-alquil piperazinil; o

25 R_3-R_4 pueden ser tomados juntos para formar una mitad cíclica que contenga 3 a 7 átomos de carbono; o

R₅-R₆ pueden ser tomados juntos para formar una mitad cíclica que contenga 3 a 7 átomos de carbono; y

Donde cada grupo alquil que forme un sustituyente R₃,

R₄, R₅, o R₆ o una porción del mismo pueda ser

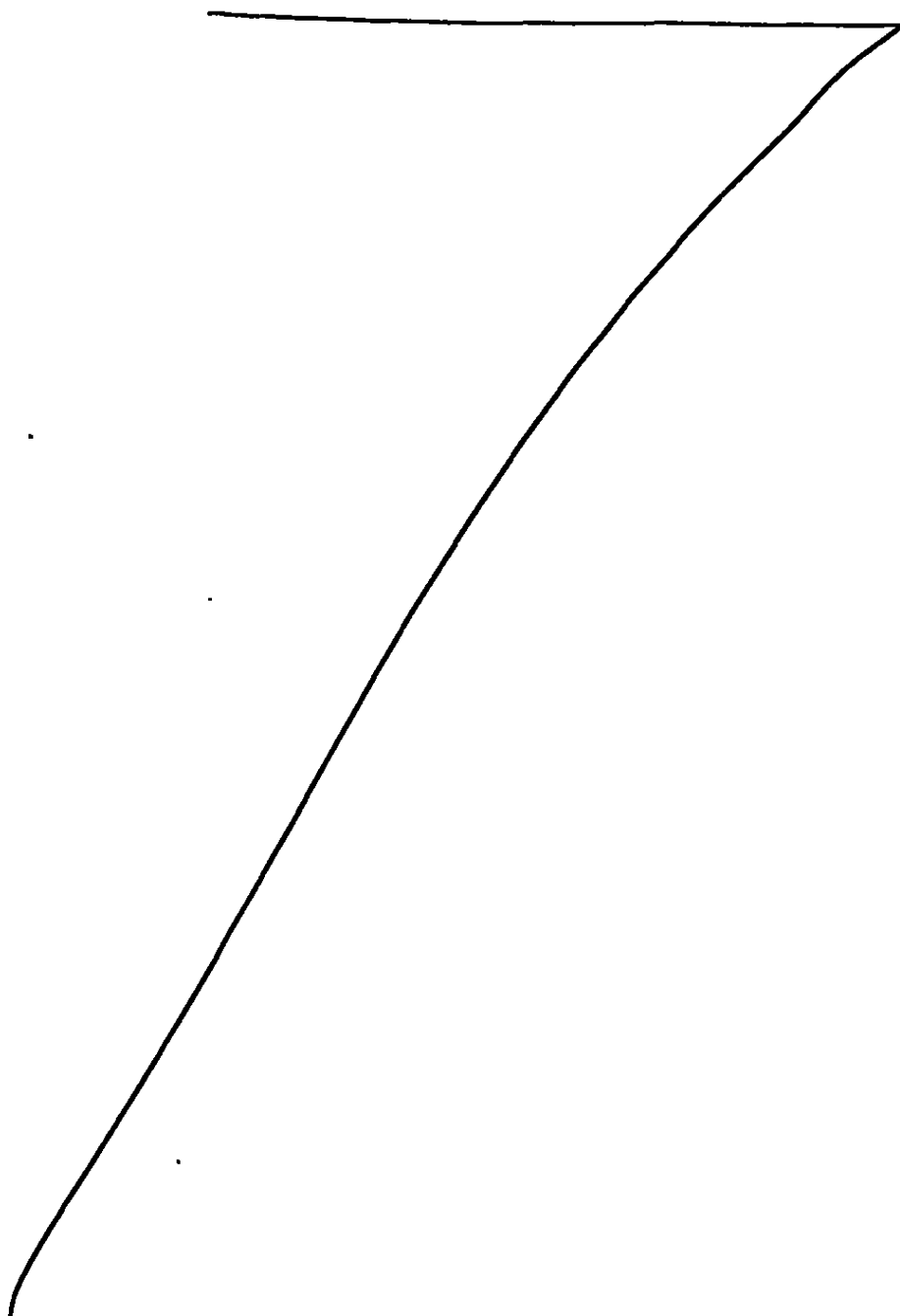
5

independientemente sustituido por un hidroxí o

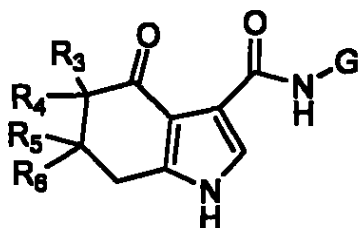
mono- o dialquilamino donde cada alquil es

independientemente un C₃-C₇ alquil o cicloalquil

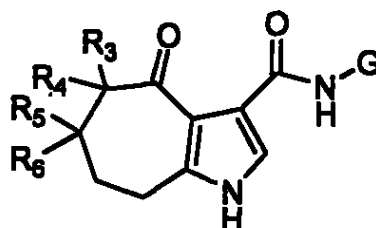
que contenga 3 a 7 átomos de carbono.



63. Compuesto de la fórmula A o fórmula B:



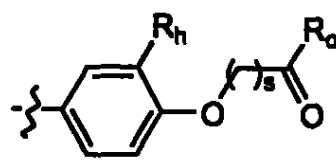
A



B

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde
R₃, R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes y son
seleccionados de: hidrógeno, alquil, -COR₁₁ o -CO₂R₁₁
donde R₁₁ es un alquil o cicloalquil que contiene 3 a
7 átomos de carbono; o -CONR₁₂R₁₃ donde R₁₂ y R₁₃ son
independientemente seleccionados de hidrógeno,
alquil, cicloalquil que contiene 3 a 7 átomos de
carbono, fenil, 2-, 3-, o 4-piridil, o NR₁₂R₁₃ forma
un grupo heterocíclico que es morfolinil,
piperidinil, pirrolidinil, o N-alquil piperazinil; o
R₃-R₄ pueden ser tomados juntos para formar una mitad
cíclica que contenga 3 a 7 átomos de carbono; o
R₅-R₆ pueden ser tomados juntos para formar una mitad
cíclica que contenga 3 a 7 átomos de carbono; y
Donde cada grupo alquil que forma un sustituyente R₃, R₄,
R₅ o R₆ o una porción del mismo puede ser
independientemente sustituido por un hidroxil o mono- o
dialquilamino donde cada alquil es independiente un
alquil o un cicloalquil que contenga 3 a 7 átomos de
carbono; y

G representa



donde

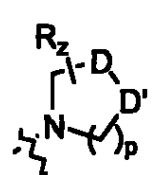
R_h es hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 alcoxi o trifluorometil;

5 s es 0, 1, 2 o 3, y la suma de s y m es no menos de 1;

R_0 es hidroxí, C_1 - C_6 alcoxi, amino, mono- o di C_1 - C_6 alquilamino donde cada alquil es independiente y opcionalmente sustituido por amino, mono- o di C_1 - C_6 alquilamino, o

10

R_0 es un grupo de la fórmula



p es 1, 2, or 3;

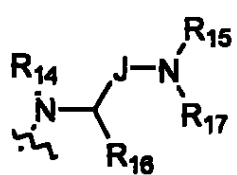
D y D' representan independientemente oxígeno, NR_y o CHR_y siempre y cuando sólo uno de D y D' sea NR_y donde cada R_y es hidrógeno o C_1 - C_6 alquil; y

15

R_z es hidrógeno o C_1 - C_6 alquil.

64. Compuesto según la Reivindicación 63, en donde R_h es hidrógeno o halógeno y R_0 es un grupo de la fórmula:

20



donde

R_{14} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquil;

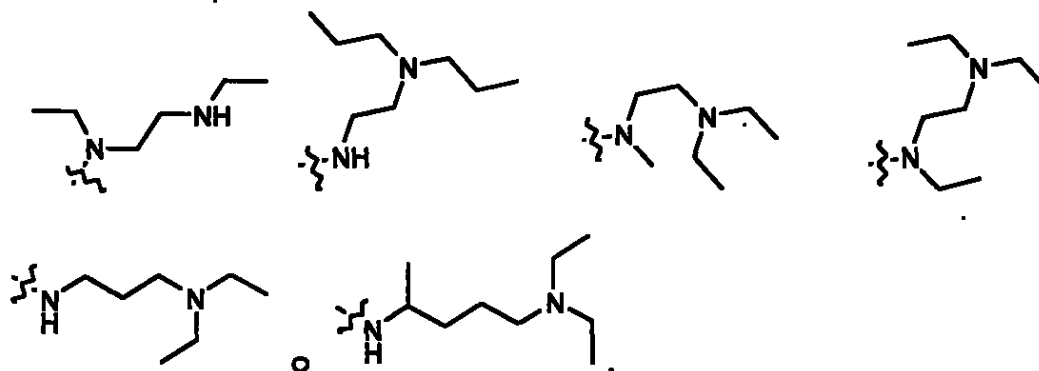
R_{15} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquil;

R_{16} es hidrógeno, etil o metil;

R_{17} es C_1 - C_6 alquil; y

J es un grupo C_1 - C_4 alquilenos.

65. Compuesto según la Reivindicación 63, en donde s es 1
5 y R_6 es etoxi, hidroxil, etilamino, dietilamino, morfolinil,
piperazinil, 4-metilpiperazinil,



10 66. Compuesto según la Reivindicación 1 para uso en el
tratamiento terapéutico de cualquier enfermedad o desorden
asociado a agonismo patológico, agonismo inverso o antagonismo
del receptor $GABA_A$.

67. Compuesto farmacéutico que comprende una composición
15 según la Reivindicación 1 combinada con por lo menos un
vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

68. Método para el tratamiento de una enfermedad o
desorden asociado a agonismo patológico, agonismo inverso o
antagonismo del receptor $GABA_A$, el cual comprende administrar
20 al paciente que requiera dicho tratamiento una cantidad
efectiva de un compuesto según la Reivindicación 1.

69. Método según la Reivindicación 68 en donde la
enfermedad o el desorden asociado a agonismo patológico,
agonismo inverso o antagonismo del receptor $GABA_A$ es ansiedad,
25 depresión, trastorno del sueño o trastorno cognoscitivo.

70. El uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o desorden asociado a agonismo patogénico, agonismo inverso o antagonismo del receptor GABA_A.

5 71. El uso de un compuesto según la Reivindicación 1 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastorno cognoscitivo, demencia causada por la enfermedad de Alzheimer.

10 72. Método para localizar los receptores GABA_A en una muestra de tejido que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto detectablemente rotulado según la Reivindicación 1 bajo condiciones que permitan la fijación del compuesto a los receptores GABA_A, lavar la muestra para eliminar el compuesto no fijado y detectar el compuesto fijado.

15 73. Método para inhibir la fijación de un compuesto de benzodiazepina a un receptor GABA_A, el cual comprende poner en contacto un compuesto según la Reivindicación 1 con células que expresen dicho receptor en presencia de benzodiazepina, en donde el compuesto se encuentra presenta a una concentración
20 suficiente para inhibir la fijación *in vitro* de un compuesto de benzodiazepina a un receptor GABA_A.

(sic) 73. Método para alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A, el cual comprende la exposición de las células que expresan dichos receptores a un compuesto
25 según la Reivindicación 1 a una concentración suficiente para inhibir la fijación *in vitro* de R015-1788 con células que expresen un receptor GABA_A humano clonado.

74. Compuesto farmacéutico envasado que comprende el compuesto farmacéutico según la Reinindicación 66 en un

contenedor e instrucciones para el uso de dicho compuesto para el tratamiento de un paciente que sufra de un desorden secundario a agonismo, agonismo inverso o antagonismo del receptor GABA_A.

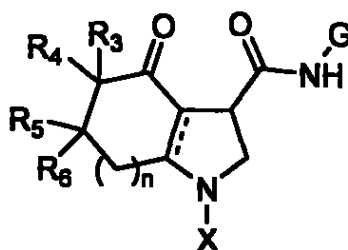
5 75. Compuesto farmacéutico envasado según la Reivindicación 74 en donde el paciente sufre de ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastorno cognoscitivo o demencia causada por enfermedad de Alzheimer.

10 76. Compuesto según la Reivindicación 1 en donde un ensayo sobre la fijación del receptor GABA_A al compuesto presenta un K_i de 1 micromolar o menos.

 77. Compuesto según la Reivindicación 1 en donde un ensayo de la fijación del receptor GABA_A al compuesto presenta un K_i de 100 nanomolar o menos.

15 78. Compuesto según la Reivindicación 1 en donde un ensayo de la fijación del receptor GABA_A al compuesto presenta un K_i de 10 nanomolar o menos.

 79. Un compuesto de la fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde:

n es 1 o 2;

X es hidrógeno o alquil;

R₃, R₄, R₅ y R₆ son iguales o diferentes, y son independientemente seleccionados en cada ocurrencia de
25 hidrógeno o alquil; y

G representa fenil o piridil, cada uno de los cuales es sustituido por un grupo $\{-K-W-M-Z\}$ y opcionalmente por halógeno, alquil, alcoxi, hidroxil, amino, o mono- o dialquilamino;

5 donde

K y M representan independientemente un enlace o C_1-C_6 alquilenos;

W representa $-O-$, $-NH-$, $-NR_7-$ donde R_7 representa hidrógeno o alquil, o C_1-C_3 alquilenos; y

10 Z es hidrógeno, hidroxil, cicloalquil(alcoxi), amino, mono- o di(alquil₁)amino, o azacicloalquil, $-O(alquil_1)$, $-S(O)_{0-2}(alquil_1)$, $-C(=O)(alquil_1)$, $-OC(=O)(alquil_1)$, $-OC(=O)H$, $-C(=O)O(alquil_1)$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH(alquil_1)$, $-C(=O)N(alquil_1)_2$,
15 $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)(alquil_1)$, $-NHC(=O)H$, $-N(alquil_1)C(=O)(alquil_1)$, $-NHS(O)_{0-2}(alquil_1)$, $N(alquil_1)S(O)_{0-2}(alquil_1)$, $-S(O)_{0-2}NH(alquil_1)$, $-S(O)_{0-2}(alquil_1)N(alquil_1)$,

en donde cada alquil₁ es independientemente recto, ramificado o cíclico, puede contener uno o dos enlaces dobles o triples, y es no sustituido o es sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxil, oxo, halógeno, amino, ciano, nitro y alcoxi, o
20
25

Z is $-N(R_W)_2S(O)_{0-2}(R_S)$ donde

Cada R_W es independientemente hidrógeno o alquil donde el alquil es recto, ramificado o

cíclico, puede contener uno o dos enlaces
dobles o triples, y es no sustituido o es
sustituido por uno o más sustituyentes
independientemente seleccionados de hidroxí,
5 oxo, halógeno, amino, ciano, nitro y alcoxi,
y

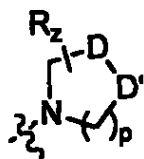
R_3 es hidroxí, alcoxi, alquil donde el alquil es
opcionalmente sustituido por hidroxí,
alcoxi, triflourometil, halógeno, amino,
10 mono- o di-alquilamino, o

R_4 es heteroaril no sustituido or sustituido por
alquil, hidroxí, alcoxi, triflourometil,
halógeno, amino, o mono- o dialquilamino;

Z es fenil or fenilalquil where la porción fenil es
15 opcionalmente sustituida por alquil, hidroxí,
alcoxi, triflourometil, halógeno, amino, o mono-
or di-alquilamino, o

Z es 2-, 3- o 4-piridil, 1- o 2-imidazolil, 1-, 2-, o
3-pirrolil, azeditinil, norborn-2-il o
20 adamantan-2-il; cada uno de los cuales puede ser
sustituido en un carbono terciario o un
nitrógeno secundario por C_1 - C_6 alquil, o

Z representa un grupo de la fórmula:



25 donde

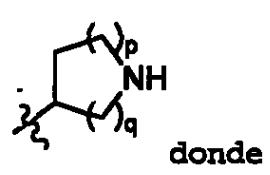
p es 1, 2 o 3;

D y D' representan independientemente oxígeno,

NR_y o CHR_y siempre y cuando sólo uno de D y D' sea NR_y donde cada R_y es hidrógeno o alquil; y

R_z es hidrógeno o alquil, o

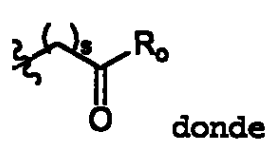
5 Z representa un grupo de la fórmula:



p es 1, 2 o 3; y

q es 0, 1 o 2; o

Z representa un grupo de la fórmula:



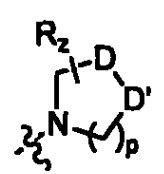
10

s es 0, 1, 2 o 3, y la suma de s y m es no menos de 1;

R₀ es hidroxí, C₁-C₆alcoxí, amino, mono- o dialquilamino donde cada alquil es independiente y opcionalmente sustituido por amino, mono- o dialquilamino, o .

15

R₀ es un group de la fórmula



donde p, D, D' y R_z son según se define a continuación.

20

80. Compuesto según la Reivindicación 79, donde X es hidrógeno.

81. Compuesto según la Reivindicación 80 donde K es un enlace y W es oxígeno.

82. Compuesto según la Reivindicación 81 en donde M es C₂ o C₃ alquilenos.

83. Compuesto según la Reivindicación 82 en donde G es fenil.

5

84. Compuesto según la Reivindicación 83 en donde

Z es amino, mono- o di(alquil)amino, o azacicloalquil, -O(alquil), -S(O)₀₋₂(alquil), -C(=O)(alquil), -OC(=O)(alquil), -OC(=O)H, -C(=O)O(alquil), -C(=O)OH, -C(=O)NH(alquil), -C(=O)NH₂, -NHC(=O)(alquil), -NHC(=O)H, -N(alquil)C(=O)(alquil), -NHS(O)₀₋₂(alquil), -N(alquil)S(O)₀₋₂(alquil), -S(O)₀₋₂NH(alquil), -S(O)₀₋₂(alquil)N(alquil), o

10

15

Z es -N(R_W)₂S(O)₀₋₂(R_S) donde

cada R_W es independientemente hidrógeno o alquil, y

R_S es hidroxil, alcoxi, o alquil donde el alquil es opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino, o mono- o di-alquilamino, o

20

R_e es fenil, imidazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, o isotiazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por alquil, hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino, o mono- o dialquilamino.

25

85. Compuesto según la Reivindicación 80 donde K es un enlace y W es un enlace o metileno.

86. Compuesto según la Reivindicación 85, en donde M es C_2 o C_3 alquilenos.

87. Compuesto según la Reivindicación 86 en donde G es fenil.

5 88. Compuesto según la Reivindicación 87 donde

Z es amino, mono- o di(alquil)amino, o azacicloalquil, $-O(\text{alquil})$, $-S(O)_{0-2}(\text{alquil})$, $-C(=O)(\text{alquil})$, $-OC(=O)(\text{alquil})$, $-OC(=O)H$, $-C(=O)O(\text{alquil})$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH(\text{alquil})$, $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)(\text{alquil})$, $-NHC(=O)H$, $-N(\text{alquil})C(=O)(\text{alquil})$, $-NHS(O)_{0-2}(\text{alquil})$, $-N(\text{alquil})S(O)_{0-2}(\text{alquil})$, $-S(O)_{0-2}NH(\text{alquil})$, $-S(O)_{0-2}(\text{alquil})N(\text{alquil})$, o

Z es $-N(R_W)_2S(O)_{0-2}(R_S)$ donde

15 cada R_W es independientemente hidrógeno o alquil,

y

R_S es hidroxil, alcoxi o alquil donde el alquil es opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino o mono- o di-alquilamino, o

R_4 es fenil, imidazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil o isotiazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por alquil, hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino, o mono- o dialquilamino.

89. Compuesto según la Reivindicación 82 en donde G es piridil.

90. Compuesto según la Reivindicación 89 en donde

Z es amino, mono- o di(alquil)amino, o
 azacicloalquil, -O(alquil), -S(O)₀₋₂(alquil),
 -C(=O)(alquil), -OC(=O)(alquil), -OC(=O)H,
 -C(=O)O(alquil); -C(=O)OH, -C(=O)NH(alquil),
 5 -C(=O)NH₂, -NHC(=O)(alquil), -NHC(=O)H,
 -N(alquil)C(=O)(alquil), -NHS(O)₀₋₂(alquil),
 -N(alquil)S(O)₀₋₂(alquil), -S(O)₀₋₂NH(alquil),
 -S(O)₀₋₂(alquil)N(alquil), o

Z es -N(R_M)₂S(O)₀₋₂(R_S) donde

10 cada R_M es independientemente hidrógeno o alquil,
 y

R_S es hidroxil, alcoxi o alquil donde el alquil es
 opcionalmente sustituido por hidroxil,
 alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino, o
 15 mono- or di-alquilamino, o

R_S es fenil, imidazolil, piridil, pirimidinil,
 pirrolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil,
 tiazolil, o isotiazolil, cada uno de los
 cuales es opcionalmente sustituido por
 20 alquil, hidroxil, alcoxi, trifluorometil,
 halógeno, amino, o mono- o dialquilamino.

91. Compuesto según la Reivindicación 86 en donde G es
 piridil.

92. Compuesto según la Reivindicación 91 donde

25 Z es amino, mono- o di(alquil)amino, o
 azacicloalquil, -O(alquil), -S(O)₀₋₂(alquil),
 -C(=O)(alquil), -OC(=O)(alquil), -OC(=O)H,
 -C(=O)O(alquil), -C(=O)OH, -C(=O)NH(alquil),
 -C(=O)NH₂, -NHC(=O)(alquil), -NHC(=O)H,

- (alquíl)C(=O) (alquíl), -NHS(O)₀₋₂(alquíl),
-N(alquíl)S(O)₀₋₂(alquíl), -S(O)₀₋₂NH(alquíl),
-S(O)₀₋₂(alquíl)N(alquíl), o

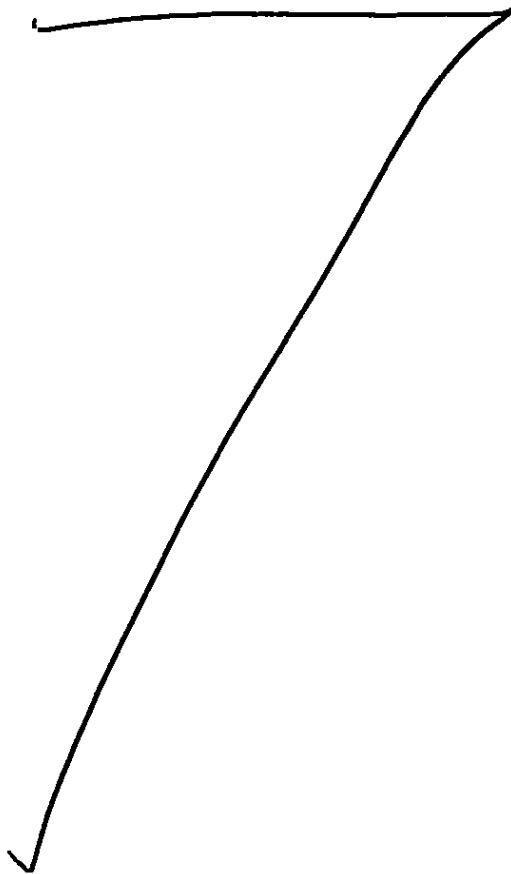
$$Z = -N(R_N)_2S(O)_{0-2}(R_S) \text{ donde}$$

5 cada R_x es independientemente hidrógeno o alquil,

y

R₃ es hidroxil, alcoxi o alquil donde el alquil es opcionalmente sustituido por hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino, o mono- o di-alquilamino, o

R₁ es fenil, imidazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, o isotiazolil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por alquil, hidroxil, alcoxi, trifluorometil, halógeno, amino o mono- o dialquilamino.



RESUMEN DEL INVENTO

Se trata de compuestos de pirrolcarboxamida sustituidos. Estos compuestos son agonistas, antagonistas o agonistas inversos altamente selectivos de los receptores cerebrales GABA_A o prodrogas de los agonistas, antagonistas o agonistas inversos de los receptores cerebrales GABA_A. Por lo tanto, son útiles en el diagnóstico y tratamiento de ansiedad, depresión, demencia causada por la enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño y convulsivos, sobredosis con benzodiazepinas y para mejorar la memoria. También existen compuestos farmacéuticos, incluidos compuestos farmacéuticos envasados. Los compuestos del invento también son útiles como pruebas para la localización de receptores GABA_A en muestras de tejidos.

MP-EM-MG-MAP-RM/BM882A0

WPC11604/AF0000002



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 2730

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

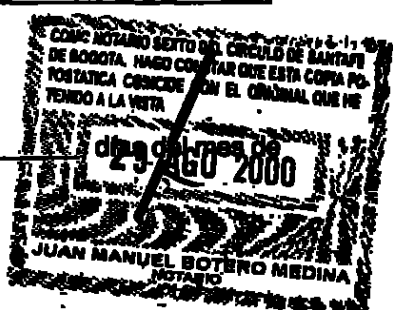
TRADUCCION No.: 01.12.198

MARIA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



Que es auténtica la firma de Pernesia A. Crawford
quien el día 07 de Octubre, 1998
desempeñaba las funciones de ofic. aut. Depto Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Poder,
representación y certificado notarial

Dado en Washington, D.C. a los Siete (07)
Octubre mil novecientos noventa y ocho (1998).



Pagado Impuesto de Timbre 6 =
Pagado Derecho Consular 15 =
Total 21 =

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

Sandra L. Galvis Pinzon
SANDRA L. GALVIS PINZON
Vicecónsul

TRADUCCION No. 01.12.198

MARIA ELVIA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Notario Público — Notary Public

My Commission Expires April 30, 2003

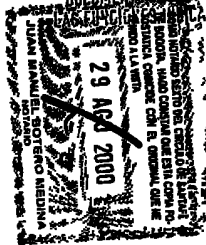
* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

* Documents must be identified with date and origin.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Sm DPA
199920

CUYA FOTIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPA
DESEMPA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 DEC 7 PM 12 10

Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA C



Imp. USC 301 140X CMI



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State of Connecticut, and that such Seal is entitled to full faith and credit.*



TRADUCCION No. 0112/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



In testimony whereof, I, Strobe Talbott,
Acting Secretary of State, have hereunto
caused the seal of the Department of State to
be affixed and my name subscribed by the
Authentication Officer of the said
Department, at the city of Washington, in the
District of Columbia, this seventh day of
October, 1998.

Strobe Talbott

Acting Secretary of State

By Annexa D. Crawford
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
301; 28 USC 1733 et. seq.; 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

* FOR THE CONTENTS OF THE ANNEXED
DOCUMENT, THE DEPARTMENT ASSUMES NO
RESPONSIBILITY

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

TRADUCCION No. 0112/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

Notario Público — Notary Public

My Commission Expires April 30, 2000

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

* Documents must be identified with date and origin.

**STATE OF CONNECTICUT
OFFICE OF THE SECRETARY OF THE STATE**

I **MILES S RAPOPORT**, Secretary of the State of Connecticut, and keeper of the seal thereof,

DO HEREBY CERTIFY that JACQUELINE M GILMORE, was duly appointed and commissioned a NOTARY PUBLIC in and for the State of Connecticut, for the term of April 23 1998 to April 30, 2003,

and that to his/her acts and attestations as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the Great Seal of the State of Connecticut, at Hartford, on October 2, 1998



Miles S. Rapoport

Secretary of the State



TRADUCCION No 0112198

VISA MARTELO

Traductor e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No 2879 Min Justicia

CON
WAS

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

días del mes de _____ de 19____

a mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 28 de Septiembre de 19 98

compareció(eron) ante mí

Harry H. Penner Jr.

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

NEUROGEN CORPORATION

denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos: Certificada

Constitucion de Neurogen Corporation fechado 31 Mayo 1994 en Branford, Connecticut

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que NEUROGEN CORPORATION

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Delaware

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es 35 Northeast Industrial Road, Branford, Connecticut, Estados Unidos de America.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Harry H. Penner

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Branford
Estado Connecticut

Hoy 28 de sep de 19 98

TRADUCCION No. 01218
MARIA ELVIRA MARTÍNEZ
Traductora e interprete
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____ 19____

before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 28th day of September 19 98

appeared before me

Harry H. Penner Jr.

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company

named NEUROGEN CORPORATION

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Certificate of incorporation of Neurogen Corporation dated May 31, 1994 in Branford, Connecticut

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That NEUROGEN CORPORATION

is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Delaware

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is 35 Northeast Industrial Road, Branford, Connecticut, United States of America.

2.3. That the purpose(s) for which the present Power of Attorney is granted, are comprised within the corporation purposes set forth in the Charter of the mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Harry H. Penner Jr.

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Branford
State Connecticut

This 28th day of Sept 19 98

Joseph M. G.

Notario Público Notary Public

My Commission Expires April 30, 2000

* Documents must be identified with date and origin.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª Nº 72-35

BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

971235-M

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

PRESENTACION Y PODER.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

NEUROGEN CORPORATION

of/domiciliado (s) en 35 Northeast Industrial Road, Branford, Connecticut, United States of America,

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

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mí (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, diseños, modelos de utilidad y marcas de fábrica, colectivas, defensivas, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; b) Registro de licencias de uso de esos derechos; c) Acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa, nulidad, medidas cautelares, corrección de errores, la protección de secretos industriales, penales, administrativos y civiles, penales, administrativos y civiles relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes u otros.

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy 28 Sept. 1998

In/en

Signature Harry H. Penner, Jr. Firma
Chief Executive Officer

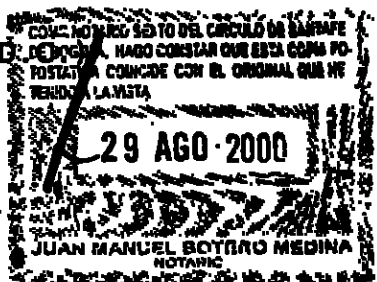
CAVELIER ABOGADOS
WIPO/DE-181 (MINUTA Nº 12.1.1.2.6 USA)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 01.12/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual NEUROGEN CORPORATION otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 28 de septiembre de 1998. (Firma ilegible), Harry H. Penner, Jr., Presidente Ejecutivo.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia legal de NEUROGEN CORPORATION expedido en la ciudad de Branford, Estado de Connecticut, el 28 de septiembre de 1998. (Firma ilegible), Notario Público. (Sello notarial en tinta) Mi comisión expira el 30 de abril del 2003. (Sello en relieve) JACQUELINE M. GILMORE, Notario Público, Connecticut. (Sello parcial del Consulado de Colombia en Washington

ESTADO DE CONNECTICUT
SECRETARÍA DE ESTADO



Yo, MILES RAPAPORT, Secretario del Estado de Connecticut y Custodio del sello del mismo, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE JACQUELINE M GILMORE fue debidamente nombrada y comisionada como NOTARIO PÚBLICO en y para el Estado de Connecticut por el término 23 de abril de 1998 a 30 de abril del 2003;

y que sus actos y declaraciones en calidad de tal merecen plena fe y crédito en los tribunales de justicia y fuera de ellos.

EN FE DE LO CUAL he firmado y estampado el Gran Sello del Estado de Connecticut, en Hartford, el 2 de octubre de 1998. (Firma) Miles S. Rapaport, Secretario de Estado. (Sello de oblea dorado del Estado de Connecticut).

No. 9900156-5

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todos a quienes los presentes llegaren, Salud:

Certifico que el documento adjunto se encuentra bajo el Sello del Estado de Connecticut y que dicho sello merece plena fe y crédito*.

En fe de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho imponer el sello del Departamento de Estado y suscribir mi nombre por el Funcionario de Autenticaciones de dicho Departamento, en la ciudad de Washington en el Distrito de Columbia, hoy 7 de octubre de 1998.

(Firma) Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado.
Por: (Firma ilegible), Funcionario de Autenticaciones, Asistente, Departamento de Estado.



*El departamento no asume responsabilidad por el contenido del documento adjunto.

Este certificado no es válido si sufre alguna eliminación o alteración.

A22
A3

(Sello impreso del Departamento de Estado).

(Sello del Consulado de Colombia en Washington).

(En español) Certificación de la firma que antecede expedida por el Consulado de Colombia en Washington, D.C. el día 7 de octubre de 1998, bajo el No. 2730. Firmado por SANDRA L. GALVIS PINZON, Vicecónsul. Pagados impuestos de timbre y derechos consulares. (Sello consular en tinta).

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 199920 del 1 de diciembre de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

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

COLO 10611-801-003-7

Id. 30

Dic. 4/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 01.12.1998
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interpretadora
Inglés - Español - Todas las lenguas
Res. No. 2879 Min. Guerra y Justicia
29 AGO 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 DEC -7 PM 12:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

342051

CUOTA ANUAL A PAGAR EN EL
DOCUMENTO DE CANCELACION
LAS FIRMAS INDEBIDAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
Marta E. Martelo
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
SANTA FE DE BOGOTA.
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Sexto Encargado

Se retiran las folios 123 a
180 correspondientes a la tarjeta
para el archivo temático y a la
tarjeta para el archivo de propietario.
del 202010
Nov 15/00

Nota:

Los folios 181- 185, Extracto para
publicación, fueron retirados.

Abril 19/02

486
174



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 63065354 63065363 Folios: 186
NIT : 80017608 Fecha (RDD): 2000-08-31 16:30:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 52,342
FECHA : AGOSTO 22 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

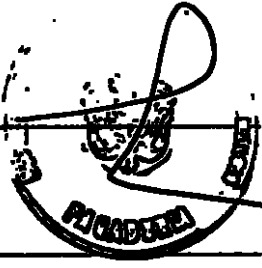
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879236	17,729,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 10611-001-005-2

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

187
125



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|-----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | | [] |
| • Título o nombre de la Invención | | [] |
| • Descripción | 7 | [] |
| • Reivindicaciones | 107 | [] |
| • Resumen | 166 | [] |
| • Comprobante de Pago | 186 | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00063334 00000000 Folios: 186
Fec. Fecha (REC): 2000-08-31 16:30:00
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-65554

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 1° de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

189
127

1^a EXAMEN DE FORMA

Radicación no 0065554

Concepto Técnico no 1844 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/40 // 31/16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 15/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1844

EXPEDIENTE Nº 0-65554

IPC A61K 31/40 // 31/16

Debe tenerse en cuenta que las reivindicaciones 2, 63 y 79 deben presentarse como reivindicaciones dependientes de una reivindicación principal y no como reivindicaciones independientes. Esto con el fin de que pueda observarse claramente el requisito de unidad de invención entre las reivindicaciones.

Revisar y corregir la redacción de la reivindicación 67, ya que en ella se desea proteger un compuesto farmacéutico que comprende una composición según la reivindicación 1. Pero en la reivindicación 1 no se hace referencia a una composición sino a un compuesto. Esto se presta a confusión. Además, debe tenerse en cuenta que técnicamente los términos composición y compuesto son diferentes.

Revisar y corregir la numeración dada a las reivindicaciones, ya que no es claro lo que se quiere indicar cuando en el folio 157 se designa una reivindicación con el número 73 y la siguiente se numera como (sic) 73, cuando debería continuarse la numeración en forma continua correspondiendo entonces el número 74. Al corregir la numeración de dicha reivindicación ((sic) 73), se debe corregir la numeración de las reivindicaciones siguientes.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse un nuevo capítulo reivindicatorio.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 15 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-65554

AUTO 3108

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

23 NOV 2000
Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI_____NO_____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA