



No. 10-121065-00011-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283



No. 13-241817-00000-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO

_____ [3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO
_____ MODULADORES DE PDE9A

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____
INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

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

22. BOGOTÁ, D. C., _____



No. 10-121065- -00011-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-241817- -00000-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FL**

1. Identificación del Trámite

Conversión

División

Fusión

Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

Registro de Diseño Industrial

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

☐ C.C.

C.E.

Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Alemania	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35,456,344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 10.121.065
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-101626 Fecha : 2013/10/08

6. Anexos

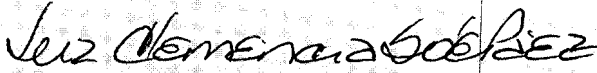
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.121.065 .. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 30 de septiembre de 2010 y la prioridad que allí se reivindica el 02 de abril de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.121.065

DERIVADOS DE 1-HETEROCICLILO-1,5-DIHIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA Y SU USO COMO MODULADORES DE LA PDE9A

La invención se refiere a nuevas pirazolopirimidinonas disustituidas en 1,6, en las que i.) el átomo de nitrógeno del grupo pirazolo que está próximo al grupo pirimidino está unido a un heterociclo orgánico no aromático, que tiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, N y S y ii.) al átomo de C entre los dos átomos de nitrógeno del anillo de pirimidinona está unido un segundo sustituyente mediante un puente de metileno opcionalmente sustituido. Según un aspecto de la invención los nuevos compuestos se destinan a la fabricación de medicamentos, en particular medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con déficits en la percepción, concentración, aprendizaje o memoria. Los nuevos compuestos se destinan también a la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Otros aspectos de la presente invención se refieren a un procedimiento para la elaboración de los compuestos y a su uso para producir medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inhibición de la fosfodiesterasa 9A (PDE9A) es uno de los conceptos actuales para encontrar nuevas rutas de acceso para el tratamiento de los deterioros cognitivos debidos a trastornos del SNC como la enfermedad de Alzheimer o debidos a cualquier otro proceso neurodegenerativo del cerebro. Con la presente invención, se presentan nuevos compuestos que siguen este concepto.

La fosfodiesterasa 9A es un miembro de la amplia familia de las fosfodiesterasas. Estas clases de enzimas modulan los niveles de los nucleótidos cíclicos 5'-3'-adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y 5'-3'-guanosina monofosfato cíclico (cGMP). Estos nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) son segundos mensajeros importantes y, por lo tanto, desempeñan un papel central en las cascadas de transducción de señales celulares. Cada uno de ellos reactiva, entre otros, pero no exclusivamente, las proteína-quinasas. La proteína-quinasa activada por cAMP se denomina proteína-quinasa A (PKA), y la proteína-quinasa activada por cGMP se denomina proteína-quinasa G (PKG). Las PKA y PKG activadas, son capaces a su vez, de fosforilar una serie de proteínas efectoras celulares (p. ej., canales de iones, receptores acoplados a la proteína G, proteínas estructurales, factores de

transcripción). Es posible de este modo que los segundos mensajeros cAMP y cGMP controlen una amplia diversidad de procesos fisiológicos en una amplia variedad de órganos. Sin embargo, los nucleótidos cíclicos son también capaces de actuar directamente sobre las moléculas efectoras. Por lo tanto, se sabe, por ejemplo, que cGMP es capaz de actuar directamente sobre los canales de iones y, en consecuencia, es capaz de influir en la concentración de iones celulares (revisión en: Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, **1998**, 56, 37-64). Las fosfodiesterasas (PDE) son un mecanismo de control para controlar la actividad de cAMP y cGMP y de este modo controlar a su vez los correspondientes procesos fisiológicos. Las PDE hidrolizan los monofosfatos cíclicos hasta los monofosfatos inactivos AMP y GMP. Actualmente, se han definido 11 familias de PDE sobre la base de la homología de secuencias de los correspondientes genes. Los genes PDE individuales dentro de una familia se diferencian con letras (p. ej., PDE1A y PDE1B). Si ocurren también diferentes variantes de corte y empalme dentro de un gen, esto se indica entonces con una numeración adicional después de las letras (p. ej., PDE1A1).

La PDE9A humana fue clonada y secuenciada en 1998. La identidad de aminoácidos con otras PDE no excede del 34 % (PDE8A) y nunca es menor del 28 % (PDE5A). Con una constante de Michaelis-Menten (K_m) de 170 nanomolar, la PDE9A posee gran afinidad hacia cGMP. Además, la PDE9A es selectiva para cGMP (K_m para cAMP=230 micromolar). La PDE9A no tiene ningún dominio de unión a cGMP, lo que da a entender que la actividad enzimática no está regulada por cGMP. Se demostró en un análisis de transferencia Western que la PDE9A está expresada en los seres humanos, entre otros, en los testículos, en el cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo y bazo. La expresión más alta se encontró en el cerebro, intestino delgado, riñón, próstata, colon y bazo (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564; Wang *et al.*, *Gene*, **2003**, 314, 15-27). El gen para la PDE9A humana se localiza en el cromosoma 21q22.3 y comprende 21 exones. Se han identificado 4 variantes alternativas de corte y empalme de la PDE9A (Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, **1998**, 103, 386-392). Los inhibidores de PDE clásicos no inhiben la PDE9A humana. Por lo tanto, IBMX, SKF94120, dipiridamol, rolipram y vinpocetina no muestran inhibición sobre la enzima aislada en concentraciones de hasta 100 micromolar. Se ha demostrado una IC_{50} de 35 micromolar para el zaprinast (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564).

La PDE9A murina fue clonada y secuenciada en 1998 por Soderling *et al.* (*J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558). Ésta tiene, al igual que la forma humana, gran afinidad para cGMP con una Km de 70 nanomolar. Se encontró una expresión particularmente alta en el riñón, cerebro, pulmón e hígado del ratón. La PDE9A murina tampoco es inhibida por IBMX en concentraciones inferiores a 200 micromolar; la IC50 de zaprinast es 29 micromolar (Soderling *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558). Se ha encontrado que la PDE9A está fuertemente expresada en algunas regiones del cerebro de la rata. Éstas incluyen el bulbo olfatorio, el hipocampo, la corteza, los ganglios basales y el cerebro anterior basal (Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, **2001**, 21 (22), 9068-9076). El hipocampo, la corteza y el cerebro anterior basal en particular, desempeñan un importante papel en los procesos de aprendizaje y de memoria.

Como ya se ha mencionado antes, la PDE9A se distingue por tener una afinidad particularmente alta hacia cGMP. La PDE9A es por lo tanto activa, incluso a bajas concentraciones fisiológicas, en contraste con la PDE2A (Km=10 micromolar; Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257, 1973-1979), PDE5A (Km=4 micromolar; Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255, 620-626), la PDE6A (Km=17 micromolar; Gillespie and Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263 (17), 8133-8141) y la PDE11A (Km=0,52 micromolar; Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97 (7), 3702-3707). En contraste con la PDE2A (Murashima *et al.*, *Biochemistry*, **1990**, 29, 5285-5292), la actividad catalítica de la PDE9A no es incrementada por cGMP, ya que no tiene dominio GAF (dominio de unión a cGMP mediante el cual se aumenta alostéricamente la actividad de la PDE) (Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, 12, 174-179). Los inhibidores de la PDE9A pueden, por consiguiente, llevar a un aumento de la concentración basal de cGMP.

Este perfil pondrá en evidencia que la PDE9A interviene en procesos fisiológicos específicos de una manera única y característica, que distingue el papel de la PDE9A de forma característica de cualquiera de los otros miembros de la familia de PDE.

El documento WO04099210 describe pirazolopirimidinonas sustituidas con arilmetilo en 6, que son inhibidores de la PDE9. Los compuestos no tienen un resto heterocíclico no aromático en la posición 1 de la pirazolopirimidina.

El documento WO04096811 describe biciclos heterocíclicos como inhibidores de la PDE9 para el tratamiento de la diabetes, incluyendo la diabetes tipo 1 y tipo 2, la

hiperglucemia, dislipidemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, y/o enfermedad cardiovascular.

Otra técnica anterior se dirige a derivados nucleósidos químicamente similares. Como ejemplos se refiere al documento WO02057425, que describe derivados nucleósidos, que son inhibidores de la RNA polimerasa viral dependiente del RNA, o al documento WO01060315, que describe derivados nucleósidos para el tratamiento de la infección de hepatitis C o al documento EP679657, que describe compuestos que sirven como análogos ribonucleósidos o al documento US2002058635, que describe compuestos L-nucleósidos de purina, en los que tanto los anillos de purina como el azúcar están modificados, o funcionalizados, o ambas cosas. Así el azúcar por ejemplo debe presentar al menos un grupo OH esterificado.

El documento WO06084281 describe inhibidores de la enzima de activación E1 que tienen un resto de sulfonamida.

El documento WO05051944 describe nucleósidos que contienen oxetano, para el tratamiento de trastornos relacionados con análogos de nucleósidos tales como los trastornos que implican proliferación e infección celular.

El documento WO9840384 describe pirazolopirimidinonas que son inhibidores de PDE1, 2 y 5, y se pueden emplear para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, y trastornos del aparato urogenital.

Los documentos CH396 924, CH396 925, CH396 926, CH396 927, DE1147234, DE1149013, GB937726 describen pirazolopirimidinonas que tienen un efecto dilatador de las coronarias y que se pueden emplear para el tratamiento de trastornos del flujo sanguíneo del miocardio.

El documento US3732225 describe pirazolopirimidinonas que tienen un efecto antiinflamatorio y reductor de la glucosa sanguínea.

El documento DE2408906 describe estirilpirazolopirimidinonas que se pueden emplear como agentes antimicrobianos y antiinflamatorios para el tratamiento, por ejemplo, del edema.

OBJETIVO DE LA INVENCION

La técnica anterior citada pone de manifiesto que los cambios en el modelo de sustitución de las pirazolopirimidinonas dan como resultado interesantes cambios relacionados con la actividad biológica, respectivamente cambios en la afinidad hacia diferentes enzimas objetivos.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que modulen eficazmente la PDE9A con el fin de desarrollar un medicamento, en particular, para enfermedades cuyo tratamiento es accesible mediante la modulación de la PDE9A.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar compuestos que sean útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

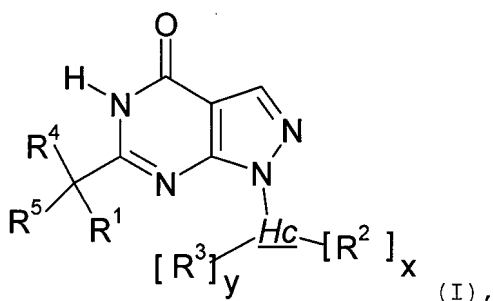
Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar compuestos que muestren un mejor perfil de efectos colaterales, en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen un perfil selectivamente favorable para la inhibición de la PDE9A sobre otros miembros de la familia de PDE y por esto pueden tener ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior.

Incluso otro objetivo es proporcionar un medicamento de este tipo no sólo para el tratamiento sino también para la prevención o modificación de la enfermedad correspondiente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por la fórmula general I:



con las siguientes definiciones (los sustituyentes se imprimirán en letra negrita para una mejor lectura):

El sustituyente **Hc** se define por las siguientes definiciones **Hcⁱ**, en las que el índice i describe el orden de preferencia, ascendiendo desde **Hc¹** a más preferiblemente (esto es, **Hc²**), y así sucesivamente:

Hc¹:

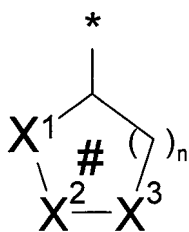
Hc es un grupo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico, cuyos miembros del anillo son átomos de carbono y al menos 1, preferiblemente 1, 2 o 3, heteroátomos, que se seleccionan del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está en la forma de – S(O)_r - siendo r 0, 1 o 2, y

- dicho grupo heterociclilo es o comprende 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo y
- dicho grupo heterociclilo está unido a la estructura química (scaffold) por dicho 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo.

Hc²:

Hc es un grupo heterociclilo según cualquiera de las fórmulas I.1 o I.2 o I.3:

fórmula I.1:



en la que

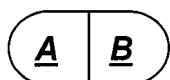
n = 1, 2, 3;

X^1 , X^2 , X^3 , son independientemente uno de otro, CH_2 , CHR^2 , CHR^3 , $C(R^2)_2$, CR^2R^3 , O, NH, NR^2 , o $S(O)_r$ siendo $r = 0, 1, 2$, donde al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 es O, NH, NR^2 o $S(O)_r$.

#: significa que el anillo no es aromático y cuando $n = 1$, un enlace dentro del sistema de anillos puede ser opcionalmente un doble enlace y cuando $n = 2$ o $n = 3$ un enlace o dos enlaces dentro del sistema de anillos pueden ser opcionalmente dobles enlaces, con los que se reemplazan los átomos de hidrógeno unidos a los miembros del anillo. Para cada ocasión el doble enlace es preferiblemente un doble enlace C-C. Preferiblemente el sistema de anillos es saturado.

El * representa el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo pirazolo de la fórmula I.

fórmula I.2:



en la que

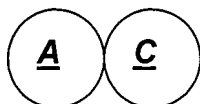
A es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

B es un segundo sistema de anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros que está anillado con A y que aparte de los dos átomos y un enlace que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y que puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático; los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro e independientemente de cada x e y, pueden estar en el anillo A o en el anillo B;

Los dos átomos del anillo que son compartidos por los dos sistema de anillos A y B pueden ser ambos átomos de C, pueden ser ambos átomos de N o uno puede ser un átomo de C y el otro puede ser un átomo de N. Preferiblemente son dos átomos de C, o un átomo de C y un átomo de N, y más preferiblemente son dos

átomos de C. El enlace compartido puede ser un enlace sencillo o un enlace doble.

fórmula I.3:



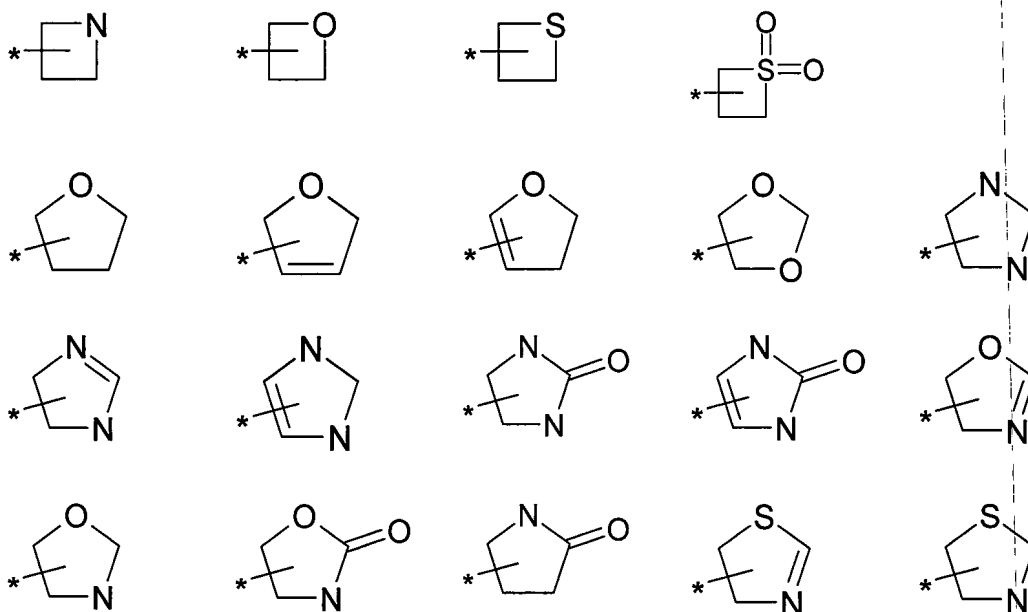
en la que

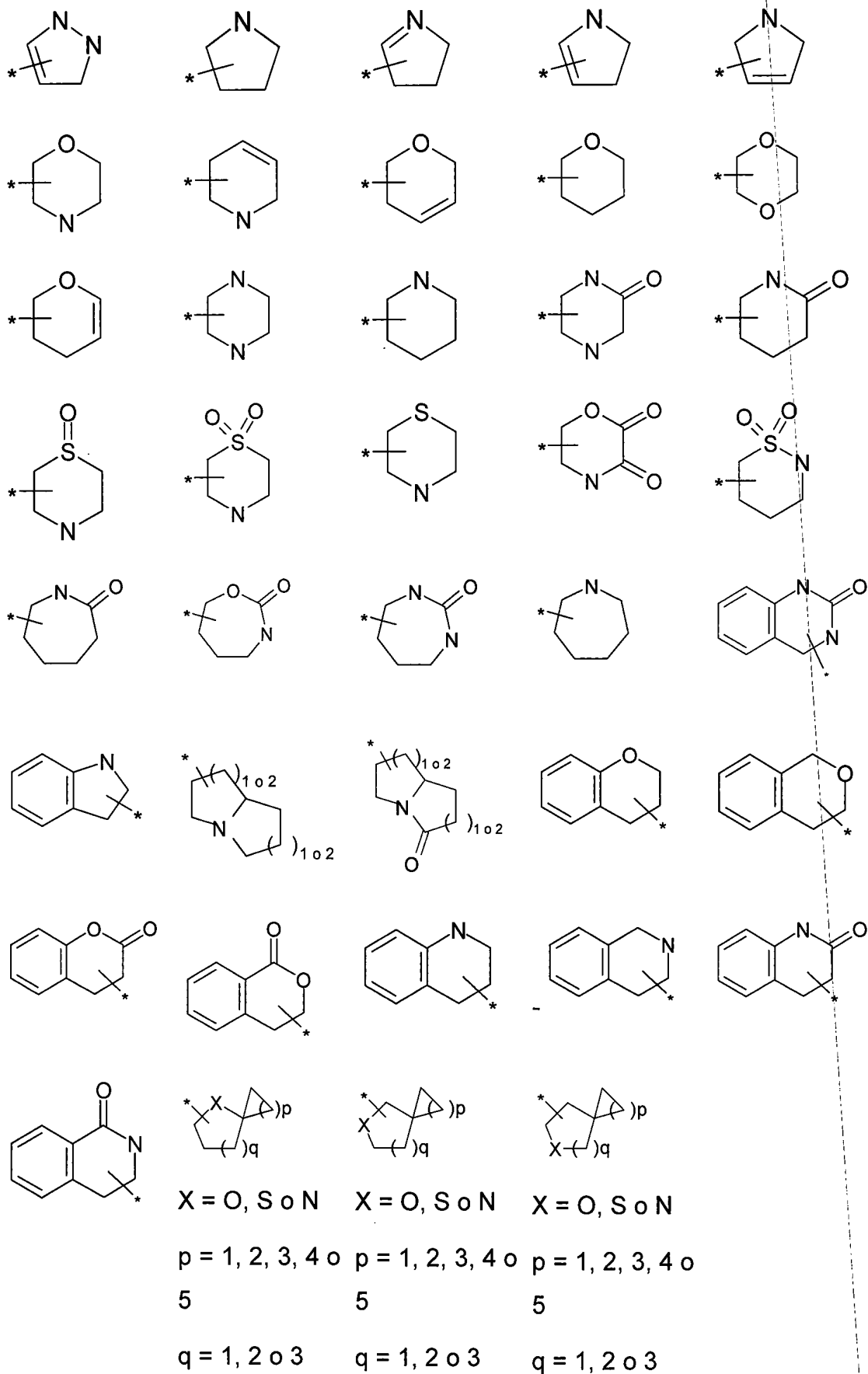
A, es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

C es un segundo sistema de anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros que está espiro-condensado con A y que aparte del átomo que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y que puede ser saturado o parcialmente saturado; los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro e independientemente de cada x e y, pueden estar en el anillo A o en el anillo C.

Hc³:

Hc es un grupo heterociclilo seleccionado del grupo de





Hc es el grupo heterociclilo según la fórmula I.1 como se ha definido antes para Hc².

Hc⁵:

Hc es el grupo heterociclilo según la fórmula I.2 como se ha definido antes para Hc².

Hc⁶:

Hc es el grupo heterociclilo según la fórmula I.3 como se ha definido antes para Hc².

Hc^{7.0}:

Hc es un grupo heterocíclico monocíclico, no aromático, saturado, de 4 a 8, preferiblemente 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en el que dichos átomos del anillo son átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos, preferiblemente 1 heteroátomo, siendo seleccionados los heteroátomos entre oxígeno, nitrógeno y azufre, estando el azufre en la forma de $-S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2, preferiblemente siendo r 0 y en el que preferiblemente dicho grupo heterocíclico está unido a la estructura química (scaffold) mediante un átomo de carbono del anillo que no está unido directamente a dicho heteroátomo del anillo.

Hc^{7.1}:

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, en el que preferiblemente el tetrahidropiraniilo es 3- o 4-tetrahidropiraniilo, el tetrahidrofuranilo es 3-tetrahidrofuranilo, y el piperidinilo es 3- o 4-piperidinilo.

Hc⁸:

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo y pirrolidinilo, en el que preferiblemente el tetrahidropiraniilo es 3- o 4-tetrahidropiraniilo, el tetrahidrofuranilo es 3-tetrahidrofuranilo, y el piperidinilo es 3- o 4-piperidinilo.

Hc⁹:

Hc se selecciona del grupo de piperidinilo y pirrolidinilo, preferiblemente 3- o 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo.

Hc¹⁰:

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo, preferiblemente 3- o 4-tetrahidropiranilo y 3-tetrahidrofuranilo.

El sustituyente R^1 se define por las siguientes definiciones $R^{1.0.j}$, respectivamente de $R^{1.j}$, en las que el índice j describe el orden de preferencia, ascendiendo desde $R^{1.0.1}$ a definiciones más preferidas como $R^{1.0.2}$, y así sucesivamente a $R^{1.1}$, a $R^{1.2}$ y así sucesivamente:

$R^{1.0.1}$:

R^1 se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, alquenil C₂₋₈-, alquinil C₂₋₈-, alquil C₁₋₆-S-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, aril-alquenil C₂₋₆-, aril-alquinil C₂₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-alquenil C₂₋₆-, y heteroaril-alquinil C₂₋₆-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-S-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, alquinil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₆-O-, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆- unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆-O- unida por el N, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-O- estando el heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O- estando el

heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al alquil C₁₋₆- mediante uno de sus átomos C del anillo, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, y/o alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆- mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-S-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, y/o alquil C₁₋₆-SO₂-.

R^{1.0.2}.

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo y heteroaril-alquil C₁₋₆-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-,

alquinil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆- unida por el N, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, tetrahidrofuranil-O-, tetrahidropiranil-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-O-, y/o R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirrolidinilo-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆- mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, bencil-O-, y/o (R¹⁰)₂N-CO-, donde el piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con R¹⁰-CO-.

R^{1.0.3}.

R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, CF₃O-, CF₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, HO-alquil C₁₋₆-, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO- y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH_3 -, CF_3 -, CH_3O -, CF_3O -, H_2NCO -, NC -, morfolinilo y/o bencil-O-.

R^{1.0.4}:

R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etilo, 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, NC -, alquil $\text{C}_{1-6}\text{-O}$ -, alquil C_{1-6} -, CF_3O -, CF_3 -, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH_3 -, CH_3O -, H_2NCO - y/o NC -.

R^{1.1}:

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C_{1-8} -, alquenil C_{2-8} -, alquinil C_{2-8} -, alquil $\text{C}_{1-6}\text{-S}$ -, alquil $\text{C}_{1-6}\text{-S}$ -alquil C_{1-3} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -alquenil C_{2-6} -, cicloalquil C_{3-7} -alquinil C_{2-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquenil C_{2-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquinil C_{2-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, y heteroaril-alquil C_{1-6} -,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO -, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ -, $\text{F}_3\text{C-O}$ -, $\text{HF}_2\text{C-O}$ -, HO-alquil C_{1-6} -, $\text{R}^{10}\text{-O-alquil C}_{1-6}$ -, $\text{R}^{10}\text{-S-alquil C}_{1-6}$ -,

alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₆-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-O- estando el heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O- estando el heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al alquil C₁₋₆- mediante uno de sus átomos C del anillo, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, y alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo, heteroarilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-S-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, o alquil C₁₋₆-SO₂-.

R^{1,2}.

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo y heteroarilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-O-, y R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-;

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo, heteroarilo, tetrahidrofuranyl-, tetrahidropiranyl-, piperidinil-, pirrolidinil- mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, o (R¹⁰)₂N-CO-, donde los piperidinil- o pirrolidinil- preferiblemente están sustituidos con R¹⁰-CO-.

R^{1.3}:

R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranyl- y tetrahidropiranyl-,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en HO-, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, CF₃O-, CF₃-, flúor, cloro, bromo, heterocicloalquil C₃₋₇- y heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-;

R^{1.4}:

R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NC-, alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, CF₃O-, CF₃- y halógeno (siendo seleccionado preferiblemente el halógeno del grupo de flúor, cloro, y bromo).

El sustituyente opcional R^2 se define por las siguientes definiciones $R^{2.0.k}$, respectivamente de $R^{2.k}$, donde el índice k describe el orden de preferencia, ascendiendo desde $R^{2.0.1}$ hasta definiciones más preferidas (como $R^{2.2}$), y así sucesivamente:

$R^{2.0.1}$:

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, carboxi-, alquil C₁₋₆-, alquénil C₂₋₆-, alquínil C₂₋₆-, alquil C₁₋₆-S-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, preferiblemente alquil C₁₋₆-S-alquil C₂₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquénil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquínil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquénil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquínil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, aril-alquénil C₂₋₆-, aril-alquínil C₂₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-alquénil C₂₋₆-, heteroaril-alquínil C₂₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₂₋₃-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, alquil C₁₋₆-SO₂- y oxo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en

flúor, cloro, bromo, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 debe ser independientemente de cualquier otro R^2 : H-, F_3C-CH_2- , HF_2C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$, alquenil $C_{2-6}-$, alquinil $C_{2-6}-$, alquil $C_{1-6}-S-$ alquil $C_{1-3}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquenil $C_{2-6}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquinil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquenil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquinil $C_{2-6}-$, arilo, aril-alquil $C_{1-6}-$, heteroarilo, heteroaril-alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-3}-$, $R^{10}-O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}-SO_2-$, o alquil $C_{1-6}-SO_2-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en

flúor, HO-, NC-, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , HO-alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-3}-$, y $(R^{10})_2N-CO-$.

$R^{2.1}$:

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, NC-, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , carboxi-, alquil C_{1-6} - (preferiblemente alquilo C_{2-6}), alquenil $C_{2-6}-$, alquinil $C_{2-6}-$, alquil $C_{1-6}-S-$, alquil $C_{1-6}-S-$ alquil $C_{1-3}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquenil $C_{2-6}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquinil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquenil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquinil $C_{2-6}-$, arilo, aril-alquil $C_{1-6}-$, heteroarilo, heteroaril-alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{2-3}-$, $(R^{10})_2N-$, $R^{10}-O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$, y alquil $C_{1-6}-SO_2-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

flúor, cloro, bromo, NC-, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , HO-alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-3}-$, y $(R^{10})_2N-CO-$,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc,

este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, F_3C-CH_2- , HF_2C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$, alquenil $C_{2-6}-$, alquinil $C_{2-6}-$, alquil $C_{1-6}-S-$ alquil $C_{1-3}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$ alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$ alquenil $C_{2-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$ alquinil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$ alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$ alquenil $C_{2-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$ alquinil $C_{2-6}-$, arilo, aril-alquil $C_{1-6}-$, heteroarilo, heteroaril-alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-3}-$, $R^{10}O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}-SO_2-$, o alquil $C_{1-6}-SO_2-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $HO-$, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , $HO-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-3}-$, y $(R^{10})_2N-CO-$.

$R^{2.2}$:

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$ (preferiblemente alquilo C_{2-6}), $(R^{10})_2N-CO-$ y $R^{10}-CO-(R^{10})N-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , $HO-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-3}-$, y $(R^{10})_2N-CO-$,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, F_3C-CH_2- , HF_2C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$ alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$

7-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₃-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, o alquil C₁₋₆-SO₂-

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-.

R^{2.3}.

R² independientemente de cualquier otro **R²** se selecciona del grupo de

H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆- (preferiblemente alquilo C₂₋₆), (R¹⁰)₂N-CO- y R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y alquil C₁₋₆-,

y en el caso en que **R²** está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de **Hc**, este **R²** será independientemente de cualquier otro **R²**: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₃-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, o alquil C₁₋₆-SO₂-

donde estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y alquil C₁₋₆-.

R^{2.4}:

R² independientemente de cualquier otro **R²** se selecciona del grupo de

H- y alquil C₁₋₆- (preferiblemente alquilo C₂₋₆),

y en el caso en que **R²** está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, entonces **R²** será independientemente de cualquier otro **R²**: H-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, fenil-CO- y fenil-O-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y alquil C₁₋₆-.

R^{2.5}:

R² independientemente de cualquier otro **R²** se selecciona del grupo de H- y alquil C₁₋₆-,

y en el caso en que **R²** está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este **R²** será independientemente de cualquier otro **R²** H-, alquil C₁₋₆-CO-, alquil C₁₋₆-O-CO-, alquil C₁₋₆-, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C₁₋₆)₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor.

El sustituyente opcional **R³** se define por las siguientes definiciones **R^{3.†}** donde el índice † describe el orden de preferencia, ascendiendo desde (esto es, **R^{3.1}**) a preferiblemente (esto es, **R^{3.2}**), y así sucesivamente:

R^{3.1}:

R³ se selecciona del grupo de H-, hidroxí y R¹⁰-O-.

NS

$R^{3.2}$:

R^3 se selecciona del grupo de H-, hidroxilo y alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-.

$R^{3.3}$:

R^3 es H.

Los sustituyentes R^4 y R^5 se definen por las siguientes definiciones $R^{4/5.m}$ donde el índice m describe el orden de preferencia, ascendiendo desde (esto es, $R^{4/5.1}$) a preferiblemente (esto es, $R^{4/5.2}$), y así sucesivamente:

$R^{4/5.1}$:

R^4 y R^5 independientemente uno de otro se seleccionan del grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, y alquil C_{1-3} -,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros,

donde los miembros mencionados antes incluyendo el anillo carbocíclico formado, pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, HO-alquil C_{1-6} -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -O- y (alquil C_{1-6}) $_2N$ -CO-.

$R^{4/5.2}$:

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor y metilo.

$R^{4/5.3}$:

R^4 y R^5 son H-.

El sustituyente R^{10} se define por las siguientes definiciones $R^{10.0.n}$, respectivamente de $R^{10.n}$, donde el índice n describe el orden de preferencia. La preferencia asciende desde $R^{10.0.1}$ a preferiblemente $R^{10.0.2}$, y así sucesivamente hasta $R^{10.4}$.

$R^{10.0.1}$.

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de

H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo se selecciona entre $R^{10}O-CO-$, $R^{10}-SO_2-$ o $R^{10}-CO-$), F_3C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$, alquenil $C_{2-6}-$, cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-3}-$, heterocicloalquil C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, arilo, aril-alquil $C_{1-3}-$, heteroarilo, y heteroaril-alquil $C_{1-3}-$,

y en el caso en que dos grupos R^{10} estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y en el que uno de los grupos $-CH_2-$ del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N$ (cicloalquil $C_{3-6}-$), $-N$ (cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-4}-$) o $-N$ (alquil $C_{1-4}-$) preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de $(R^{10})_2N-CO-$, estos dos R^{10} junto con dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,

y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, $HO-$, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , HO -alquil $C_{1-6}-$, CH_3-O -alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$ y alquil $C_{1-6}-O-$.

$R^{10.0.2}$.

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo seleccionado entre $R^{10}O-CO-$, $R^{10}-$

SO₂- o R¹⁰-CO-), alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, arilo y heteroarilo,

y en el caso en que dos grupos R¹⁰ estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos -CH₂- del anillo heterocicloalquilo formado puede estar reemplazado por -O-, -NH-, -N(cicloalquil C₃₋₆)-, -N(cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄)- o -N(alquil C₁₋₄)-

y preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de (R¹⁰)₂N-CO-, estos dos R¹⁰ junto con dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,

y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, y alquil C₁₋₆-O-.

R^{10.0.3}.

R¹⁰ independientemente de cualquier otro R¹⁰ se selecciona del grupo de

H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo que se selecciona entre R¹⁰O-CO-, R¹⁰-SO₂- o R¹⁰-CO-), alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, arilo y heteroarilo, preferiblemente el arilo es fenilo y también preferiblemente heteroarilo se selecciona del grupo de oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, y pirimidinilo;

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, y alquil C₁₋₆-O-.

R^{10.0.4.}

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de alquil C₁₋₆-, fenilo y piridilo y en el caso en que **R¹⁰** es un sustituyente de un átomo de nitrógeno **R¹⁰** se selecciona del grupo de H, alquil C₁₋₆-, fenilo y piridilo;

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, y alquil C₁₋₆-O-.

R^{10.0.5.}

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de metil-, etil- y *terc*-butilo, y en el caso en que **R¹⁰** es un sustituyente de un átomo de nitrógeno **R¹⁰** se selecciona del grupo de H, metil-, etil- y *terc*-butilo;

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más átomos de flúor.

R^{10.1.}

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo que se selecciona entre R¹⁰O-CO-, R¹⁰-SO₂- o R¹⁰-CO-), F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, arilo, aril-alquil C₁₋₃-, heteroarilo, y heteroaril-alquil C₁₋₃-

y en el caso en que dos grupos **R¹⁰** estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos -CH₂- del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por -O-, -S-, -NH-, -N(cicloalquil C₃₋₆)-, -N(cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄)- o -N(alquil C₁₋₄)- preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de (R¹⁰)₂N-CO-, estos dos grupos **R¹⁰** junto

con dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆- y alquil C₁₋₆-O-.

R^{10.2}.

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, arilo y heteroarilo,

y en el caso en que dos grupos **R¹⁰** estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos -CH₂- del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por -O-, -NH-, -N(cicloalquil C₃₋₆)-, -N(cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄)- o -N(alquil C₁₋₄)- preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de (R¹⁰)₂N-CO-, estos dos grupos **R¹⁰** junto con dicho nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, y alquil C₁₋₆-O-.

R^{10.3}.

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, arilo y heteroarilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , CH_3-O- alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , y alquil $C_{1-6}-O-$.

$R^{10.4}$:

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de alquil C_{1-6} , fenilo y piridilo

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , CH_3-O- alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , y alquil $C_{1-6}-O-$.

$x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , más preferiblemente $x = 0, 1$ y más preferiblemente $x = 0$; si no se especifica otra cosa en el contexto;

$y = 0$, o 1 , preferiblemente $y = 0$, si no se especifica otra cosa en el contexto;

con la condición de que para cada realización aplicable de la fórmula I de la invención - tal como por ejemplo las realizaciones que comprenden Hc^1 y Hc^3 ,

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador $-CH_2-$.

Los valores de x e y son independientes uno de otro.

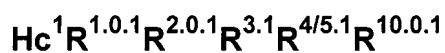
Los símbolos de índice i, j, k, l, m, n en $R^{1.j}$, $R^{2.k}$ etc. son índices, cada uno de los cuales tendrá el significado de un número entero: $1, 2, 3$, etc. de forma que cada $R^{1.j}$, $R^{2.k}$ etc. representa una realización individual caracterizada, de los correspondientes sustituyentes para los cuales $R^{1.j}$, $R^{2.k}$ etc. son las definiciones.

Así dadas las definiciones anteriores, un prototipo genérico de los compuestos según la fórmula I se caracteriza completamente por el término (Hcⁱ R^{1.j} R^{2.k} R^{3.l} R^{4/5.m} R^{10.n}) si para cada letra i, j, k, l, m y n se da un número individual donde – si no se indica otra cosa en un contexto específico - para cada una de tales realizaciones (Hcⁱ R^{1.j} R^{2.k} R^{3.l} R^{4/5.m} R^{10.n}) **x** será 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente **x** = 0, 1 o 2 e **y** será 0 o 1 y con la condición de que para cada realización aplicable de la fórmula I de la invención, si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un grupo -CH₂-.

En otras palabras, cada realización (Hcⁱ R^{1.j} R^{2.k} R^{3.l} R^{4/5.m} R^{10.n}) representa un prototipo o subconjunto de prototipos completamente caracterizado según la fórmula general I, esto es, un prototipo genérico de compuestos que es objeto de la presente invención.

Dicha realización define las variables Hc, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y si es aplicable R¹⁰ de la fórmula I y en las que – si no se indica otra cosa en un contexto específico - **x** será 0, 1, 2, 3 o 4, siendo preferiblemente 0, 1 o 2 e **y** será 0 o 1 y con la condición de que para cada realización aplicable de la fórmula I de la invención, si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un grupo -CH₂-.

En un 1^{er} aspecto general de la presente invención, el compuesto o compuestos de la presente invención se definen por la siguiente realización según la fórmula general I caracterizada por



en la que

x independientemente de cualquier **y**: **x** = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente **x** = 0, 1 o 2

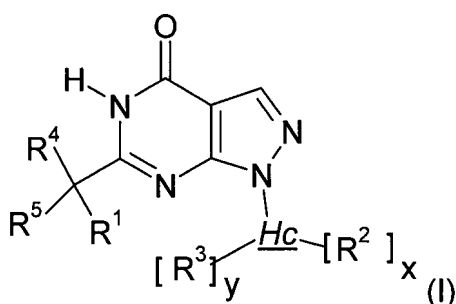
y independientemente de cualquier **x**: **y** = 0 o 1,

y sus sales y/o solvatos y/o tautómeros etc. farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador -CH₂-.

Según lo anterior, esto significa que el 1^{er} aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general I



en la que

Hc es como se define para Hc¹;

R¹ es como se define para R^{1.0.1};

R² es como se define para R^{2.0.1};

R³ es como se define para R^{3.1};

R⁴ y R^{4'} son como se define para R^{4/5.1};

R¹⁰ es como se define para R^{10.0.1};

x independientemente de cualquier y: x es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2;

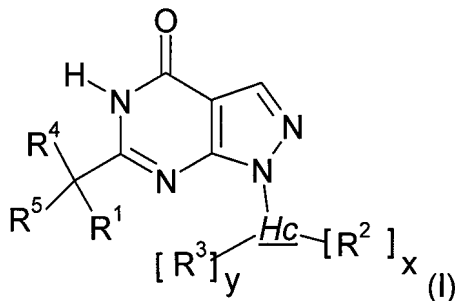
y independientemente de cualquier x: y = 0 o 1;

y sus sales y/o solvatos y/o tautómeros etc. farmacéuticamente aceptables;

con la condición de que

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador -CH₂-.

Por tanto este 1^{er} aspecto de la invención se define como un compuesto según la fórmula general I



en la que

Hc es un grupo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico, cuyos miembros del anillo son átomos de carbono y al menos 1, preferiblemente 1, 2 o 3, heteroátomos, que se seleccionan del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está en la forma de - S(O)_r - siendo r 0, 1 o 2, y

- dicho grupo heterociclilo es o comprende 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo y
- dicho grupo heterociclilo está unido a la estructura química (scaffold) por dicho 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo;

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, alquenil C₂₋₈-, alquínil C₂₋₈-, alquil C₁₋₆-S-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquínil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁-

6-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, aril-alquenil C₂₋₆-, aril-alquinil C₂₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-alquenil C₂₋₆-, y heteroaril-alquinil C₂₋₆-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-S-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, alquinil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-O-, heteroaril-alquil C₁₋₆-O-, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆- unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆-O- unida por el N, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-O- estando el heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-O- estando el heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al alquil C₁₋₆- mediante uno de sus átomos C del anillo, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, y/o alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆- mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil C₃₋₇-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-S-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-S-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-, R¹⁰O-CO-O-alquil C₁₋₆-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰O-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-O-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-, (R¹⁰)₂N-CO-O-alquil

C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-(R¹⁰)N-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-SO₂-, (R¹⁰)₂N-SO₂-alquil C₁₋₆-, y/o alquil C₁₋₆-SO₂-;

R² independientemente de cualquier otro R² se selecciona del grupo de:

H-, flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, carboxi-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, alquinil C₂₋₆-, alquil C₁₋₆-S-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, preferiblemente alquil C₁₋₆-S-alquil C₂₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, aril-alquenil C₂₋₆-, aril-alquinil C₂₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, heteroaril-alquenil C₂₋₆-, heteroaril-alquinil C₂₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₂₋₃-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-O-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, alquil C₁₋₆-SO₂- y oxo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-,

y en el caso en que R² está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R² será independientemente de cualquier otro R²: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, alquinil C₂₋₆-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₃-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-SO₂-, o alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del

3^b

grupo que consiste en flúor, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-;

R³ se selecciona del grupo de

H-, hidroxi y R¹⁰-O-;

R⁴ y R⁵ independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, y alquil C₁₋₃-,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros,

donde los miembros mencionados antes incluyendo el anillo carbocíclico formado, pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

flúor, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O- y (alquil C₁₋₆)₂N-CO-;

R¹⁰ independientemente de cualquier otro R¹⁰ se selecciona del grupo de

H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo que se selecciona entre R¹⁰O-CO-, R¹⁰-SO₂- o R¹⁰-CO-), F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₃-, heteroarilo, y heteroaril-alquil C₁₋₃-,

y en el caso en que dos grupos R¹⁰ estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos -CH₂- del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por -O-, -S-, -NH-, -N(cicloalquil C₃₋₆)-, -N(cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄)- o -N(alquil C₁₋₄)-, preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de (R¹⁰)₂N-CO-, estos dos R¹⁰ junto con

dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,
y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆- y alquil C₁₋₆-O-;

x independientemente de cualquier y: x = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2, preferiblemente x = 0 o 1, más preferiblemente x = 0;

y independientemente de cualquier x: y = 0, o 1, más preferiblemente y = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que para cada realización aplicable de la fórmula I de la invención,

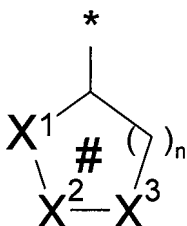
si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador -CH₂-.

*Esto significa que ningún sustituyente comprende un grupo CH₂- mediante el cual se une al oxetanilo.

Un 2^o aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1^{er} aspecto de la invención, en el que

Hc es un grupo heterociclilo según una fórmula que se selecciona del grupo de fórmulas I.1, I.2 y I.3:

fórmula I.1:



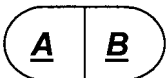
en la que

$n = 1, 2, 3;$

X^1, X^2, X^3 , independientemente uno de otro, son $CH_2, CHR^2, CHR^3, C(R^2)_2, CR^2R^3, O, NH, NR^2$, o $S(O)_r$ siendo $r = 0, 1, 2$, donde al menos uno de X^1, X^2, X^3 es O, NH, NR^2 o $S(O)_r$;

#: significa que el anillo no es aromático y cuando $n = 1$, un enlace dentro del sistema de anillos puede ser opcionalmente un doble enlace y cuando $n = 2$ o $n = 3$ un enlace o dos enlaces dentro del sistema de anillos pueden ser opcionalmente dobles enlaces, con los que se reemplazan los átomos de hidrógeno unidos a los miembros del anillo, donde tales dobles enlaces son preferiblemente un doble enlace C-C, y el anillo es más preferiblemente saturado;

fórmula I.2:



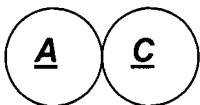
en la que

A es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

B es un segundo sistema de anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros que está anillado con A y que aparte de los dos átomos y un enlace - que puede ser un enlace sencillo o doble - que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y que puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático; los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro e independientemente de cada x o y pueden estar en el anillo A o en el anillo B; donde los dos átomos del anillo que son compartidos por los dos sistema de anillos A y B pueden ser ambos átomos de carbono, pueden ser ambos átomos de nitrógeno o uno puede ser un átomo de carbono y el otro puede ser un átomo de nitrógeno, donde son preferidos dos

átomos de carbono o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno y son más preferidos dos átomos de carbono;

fórmula I.3:



en la que

A, es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

C es un segundo sistema de anillos, saturado o parcialmente saturado, de 3, 4, 5 o 6 miembros que está espiro-condensado con A y que aparte del átomo que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro e independientemente de cada x e y pueden estar en el anillo A o en el anillo C;

R^1 se selecciona del grupo de

alquil C_{1-8} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo y heteroaril-alquil C_{1-6} -,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, $R^{10}-O$ -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, alquenil C_{2-6} -, alquinil C_{2-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-6} -, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C_{1-6} unida por el N, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ -alquil C_{1-6} -,

R^{10} -O-, $(R^{10})_2N$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-alquil C_{1-6} -, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -, R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}O$ -CO-O-, y/o $R^{10}O$ -CO- $(R^{10})N$ -,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirrolidinilo-, $(R^{10})_2N$ -CO-alquil C_{1-6} - mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} -, R^{10} -O-alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, R^{10} -O-, R^{10} -CO-, $R^{10}O$ -CO-, bencil-O-, y/o $(R^{10})_2N$ -CO-, donde los piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con R^{10} -CO-;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil C_{1-6} - (preferiblemente alquilo C_{2-6}), $(R^{10})_2N$ -CO- y R^{10} -CO- $(R^{10})N$ -,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y alquil C_{1-6} -,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, F_3C-CH_2 -, HF_2C-CH_2 -, alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-6} -, R^{10} -O-alquil C_{1-3} -, $R^{10}O$ -CO-, $(R^{10})_2N$ -CO-, R^{10} -CO-, o alquil C_{1-6} -SO₂-

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y alquil C_{1-6} ;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxil, alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de

H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo que se selecciona entre R^{10} O-CO- o R^{10} -CO-), alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, arilo y heteroarilo,

y en el caso en que dos grupos R^{10} estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos $-CH_2-$ del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por $-O-$, $-NH-$, $-N$ (cicloalquil C_{3-6})-, $-N$ (cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4})- o $-N$ (alquil C_{1-4})-, preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de $(R^{10})_2N-CO-$, estos dos R^{10} junto con dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado del grupo de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,

y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, NC-, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil C_{1-6} -O-;

x independientemente de cualquier y: x = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2, preferiblemente x = 0 o 1, más preferiblemente x = 0;

y independientemente de cualquier x: $y = 0$, o 1, más preferiblemente $y = 0$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 3^{er} aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1^{er} aspecto de la invención, en el que

Hc es un grupo heterocíclico monocíclico, no aromático, saturado, de 4 a 8, preferiblemente 5, 6 o 7 átomos en el anillo, donde dichos átomos del anillo son átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos, preferiblemente 1 heteroátomo, los heteroátomos se seleccionan entre oxígeno, nitrógeno y azufre, estando el azufre en la forma de $-S(O)_r-$ siendo r 0, 1 o 2, preferiblemente siendo r 0 y donde preferiblemente dicho grupo heterocíclico está unido a la estructura química (scaffold) mediante un átomo de carbono del anillo que no está unido directamente al heteroátomo del anillo;

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo y heteroaril-alquil C₁₋₆-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquenil C₂₋₆-, alquinil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C₁₋₆- unida por el N, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo

unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}O-CO-O$ -, y/o $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, pirrolidinilo-, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} - mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC -, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} -, $R^{10}-O$ -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -, $R^{10}-CO$ -, $R^{10}O-CO$ -, bencil- O -, y/o $(R^{10})_2N-CO$ -, donde los piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con $R^{10}-CO$ -;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de H - y alquil C_{1-6} -,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H -, alquil $C_{1-6}-CO$ -, alquil $C_{1-6}-O-CO$ -, alquil C_{1-6} -, fenil- CO -, fenil- $O-CO$ -, $(alquil\ C_{1-6})_2N-CO$ -,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H -, hidroxí y C_{1-6} -alquil- O -, donde el alquil $C_{1-6}-O$ - puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO -;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H -, flúor, y metilo, preferiblemente siendo ambos H ;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} seleccionado del grupo de alquil C_{1-6} -, fenilo y piridilo y en el caso en que R^{10} es un sustituyente de un átomo de nitrógeno R^{10} se selecciona del grupo de H, alquil C_{1-6} -, fenilo y piridilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil $C_{1-6}-O$ -;

x independientemente de cualquier y : $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , preferiblemente $x = 0$ o 1 , más preferiblemente $x = 0$;

y independientemente de cualquier x : $y = 0$, o 1 , más preferiblemente $y = 0$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un grupo $-CH_2^*$.

*Esto significa que ningún sustituyente comprende un grupo CH_2 - mediante el cual se une al oxetanilo.

Un 4º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1º aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, donde preferiblemente el tetrahidropiranilo es 3- o 4-tetrahidropiranilo, el tetrahydrofuranilo es 3-tetrahydrofuranilo, y el piperidinilo es 3- o 4-piperidinilo; más preferiblemente Hc es tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranilo,

piperidinilo, pirrolidinilo, y de ellos preferiblemente, 3- y 4-tetrahidropiranilo, 3- y 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo;

R^1 se selecciona del grupo de

alquil C_{1-8} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo y heteroaril-alquil C_{1-6} -,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, $R^{10}-O$ -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, alquenil C_{2-6} -, alquinil C_{2-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-6} -, piridin-2-ona unida por el N, piridin-2-ona-alquil C_{1-6} - unida por el N, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}O-CO-O$ -, y/o $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo, heteroarilo, piridin-2-ona unida por el N, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O-, pirrolidinil-O-, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} - mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil C_{3-7} -, $R^{10}-O$ -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -, $R^{10}-CO$ -, $R^{10}O-CO$ -, bencil-O-, y/o $(R^{10})_2N-CO$ -, donde los piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con $R^{10}-CO$ -;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 potencial se selecciona del grupo de H- y alquil C_{1-6} -,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-CO-, alquil C_{1-6} -, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C_{1-6})₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxí y alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente R^4 y R^5 son ambos H;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de alquil C_{1-6} -, fenilo y piridilo y en el caso en que R^{10} es un sustituyente de un átomo de nitrógeno R^{10} se selecciona del grupo de H, alquil C_{1-6} -, fenilo y piridilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil C_{1-6} -O-;

x independientemente de cualquier y: x = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2, preferiblemente x = 0 o 1, más preferiblemente x = 0;

y independientemente de cualquier x: y = 0, o 1, más preferiblemente y = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 5º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1º aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, donde preferiblemente el tetrahidropiraniilo es 3- o 4-tetrahidropiraniilo, el tetrahidrofuranilo es 3-tetrahidrofuranilo, y el piperidinilo es 3- o 4-piperidinilo; más preferiblemente Hc es tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y de ellos preferiblemente, 3- y 4-tetrahidropiraniilo, 3- y 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo;

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiraniilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, CF₃O-, CF₃-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, HO-alquil C₁₋₆-, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, (R¹⁰)₂N-CO-alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-CO- y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH₃-, CF₃-, CH₃O-, CF₃O-, H₂NCO-, NC-, morfolinilo y/o bencil-O-;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 potencial se selecciona del grupo de H- y alquil C_{1-6} -,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-CO-, alquil C_{1-6} -, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C_{1-6})₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxilo y C_{1-6} -alquil-O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente R^4 y R^5 son ambos H;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de H, alquil C_{1-6} -, fenilo y piridilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil C_{1-6} -O-;

x independientemente de cada uno de los otros $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , preferiblemente $x = 0$ o 1 , más preferiblemente $x = 0$;

y independientemente de cada uno de los otros y = 0, o 1, más preferiblemente y = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 6° aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1^{er} aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, preferiblemente tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y de ellos preferiblemente, 3- y 4-tetrahidropiraniilo, 3- y 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo;

R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etilo, 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuraniilo y tetrahidropiraniilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, CF₃O-, CF₃-, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furaniilo, piridilo, y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furaniilo, piridilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH₃-, CH₃O-, H₂NCO- y/o NC-;

R² independientemente de cualquier otro R² se selecciona del grupo de H- o alquil C₁₋₆-,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-CO-, alquil C_{1-6} -, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C_{1-6})₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxí y alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente R^4 y R^5 son ambos H;

x independientemente de cualquier y: x = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2, preferiblemente x = 0 o 1, más preferiblemente x = 0;

y independientemente de cualquier x: y = 0, o 1, más preferiblemente y = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 7^o aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1^{er} aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de piperidinilo y pirrolidinilo, preferiblemente 3- o 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo;

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etilo, 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, NC-, alquil C_{1-6} -O-, alquil C_{1-6} -, CF_3 O-, CF_3 -, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH_3 -, CH_3 O-, H_2NCO - y/o NC-;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de H- y alquil C_{1-6} -,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-CO-, alquil C_{1-6} -, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C_{1-6})₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxilo y alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente R^4 y R^5 son ambos H;

52

x independientemente de cualquier y : $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , preferiblemente $x = 0$ o 1 , más preferiblemente $x = 0$;

y independientemente de cualquier x : $y = 0$, o 1 , más preferiblemente $y = 0$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 8º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1º aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de piperidinilo y pirrolidinilo, preferiblemente 3- o 4-piperidinilo y 3- pirrolidinilo;

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, CF₃O-, CF₃- y halógeno, y el halógeno se selecciona preferiblemente entre flúor, cloro y bromo.

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de H- y alquil C₁₋₆-,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C₁₋₆-CO-, alquil C₁₋₆-O-CO-, alquil C₁₋₆-, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C₁₋₆)₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^4 y R^5 son ambos H

$x = 0$ o 1 ;

$y = 0$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 9º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1º aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo y tetrahidrofuranilo, preferiblemente 3- o 4-tetrahidropiraniilo y 3-tetrahidrofuranilo.

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etilo, 1- y 2-propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, NC-, alquil C_{1-6} -O-, alquil C_{1-6} -, CF_3 O-, CF_3 -, oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, y/o fenilo,

donde los grupos oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo y fenilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, CH_3 -, CH_3 O-, H_2NCO - y/o NC-;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de H- y alquil C_{1-6} -,

donde los grupos alquil C_{1-6} - mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxí y alquil C_{1-6} -O-, donde el alquil C_{1-6} -O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente R^4 y R^5 son ambos H;

x independientemente de cualquier y: x = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2, preferiblemente x = 0 o 1, lo más preferiblemente x = 0;

y independientemente de cualquier x: y = 0, o 1, lo más preferiblemente y = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 10° aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1^{er} aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo y tetrahidrofuranilo, preferiblemente 3- o 4-tetrahidropiraniilo y 3-tetrahidrofuranilo.

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, CF₃O-, CF₃- y halógeno, y el halógeno se selecciona preferiblemente entre flúor, cloro y bromo.

R² independientemente de cualquier otro **R²** se selecciona del grupo de H- y alquil C₁₋₆-,

donde los grupos alquil C₁₋₆- mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

R³ se selecciona del grupo de

H-, hidroxilo y alquil C₁₋₆-O-, donde el alquil C₁₋₆-O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R⁴ y **R⁵** independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo, preferiblemente **R⁴** y **R⁵** son ambos H;

x independientemente de cualquier **y**: **x** = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente **x** = 0, 1 o 2, preferiblemente **x** = 0 o 1, lo más preferiblemente **x** = 0;

y independientemente de cualquier **x**: **y** = 0, o 1, lo más preferiblemente **y** = 0;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 11º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 1º aspecto de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo y tetrahidrofuraniilo, preferiblemente 3- o 4-tetrahidropiraniilo y 3-tetrahidrofuraniilo.

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuraniilo, y tetrahidropiraniilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en NC-, alquil C_{1-6} -O-, alquil C_{1-6} -, CF_3 O-, CF_3 - y halógeno, y el halógeno se selecciona preferiblemente entre flúor, cloro y bromo.

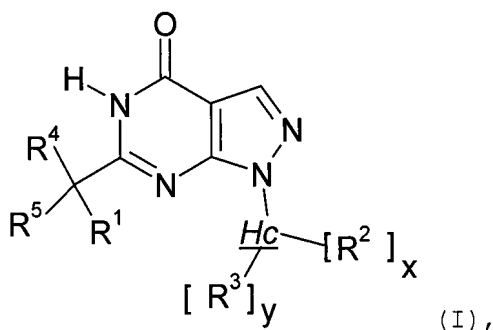
R^4 y R^5 son ambos H

$x = 0$;

$y = 0$;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un 12º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I



en la que;

Hc es un grupo heterociclilo mono-, bi- o tricíclico, cuyos miembros del anillo son átomos de carbono y al menos 1, preferiblemente 1, 2 o 3, heteroátomos, que se seleccionan del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, que está en la forma de $S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2, y

- dicho grupo heterociclilo es o comprende 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo y
- dicho grupo heterociclilo está unido a la estructura química (scaffold) por dicho 1 anillo monocíclico saturado, o parcialmente insaturado, no aromático, que comprende al menos 1 heteroátomo como miembro del anillo.

R¹ se selecciona del grupo de

alquil C₁₋₈-, alquenil C₂₋₈-, alquinil C₂₋₈-, alquil C₁₋₆-S-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquenil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquinil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, y heteroaril-alquil C₁₋₆-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-,

F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , $HO-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-S-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-O-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-O-$, arilo, aril-alquil $C_{1-6}-$, heteroarilo, heteroaril-alquil $C_{1-6}-$, heteroaril- $O-$, heteroaril-alquil $C_{1-6}-O-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-O-$ estando el heterocicloalquilo C_{3-7} unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-O-$ estando el heterocicloalquilo C_{3-7} unido al alquil $C_{1-6}-$ mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$, $R^{10}-S-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}-O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-CO-O-$, $R^{10}-O-CO-O-$, $R^{10}-O-CO-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-O-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-CO-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-SO_2-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-SO_2-$, $(R^{10})_2N-SO_2-$ alquil $C_{1-6}-$, y alquil $C_{1-6}-SO_2-$,

donde cualquiera de los grupos cicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, arilo, heteroarilo mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos preferiblemente independientemente uno de otro, con $HO-$, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , $HO-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-S-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$, $R^{10}-S-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}-O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-CO-O-$, $R^{10}-O-CO-O-$, $R^{10}-O-CO-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-O-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-CO-O-$, $(R^{10})_2N-CO-(R^{10})N-$, $(R^{10})_2N-SO_2-(R^{10})N-$, $(R^{10})_2N-CO-O-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-CO-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$, $R^{10}-SO_2-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-SO_2-(R^{10})N-$ alquil $C_{1-6}-$, $(R^{10})_2N-SO_2-$, $(R^{10})_2N-SO_2-$ alquil $C_{1-6}-$, y alquil $C_{1-6}-SO_2-$;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , carboxi-, alquil $C_{1-6}-$ (preferiblemente alquilo C_{2-6}), alquenil $C_{2-6}-$, alquínil $C_{2-6}-$, alquil $C_{1-6}-S-$, alquil $C_{1-6}-S-$ alquil $C_{1-3}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquenil

C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₂₋₃-, (R¹⁰)₂N-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-(R¹⁰)N-, R¹⁰-SO₂-(R¹⁰)N-, y alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-,

y en el caso en que R² está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R² será independientemente de cualquier otro R²: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquil C₂₋₆-, alquil C₂₋₆-, alquil C₁₋₆-S-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₂₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₃-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, R¹⁰-SO₂-, o alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, (R¹⁰)₂N-, (R¹⁰)₂N-alquil C₁₋₃-, y (R¹⁰)₂N-CO-;

R³ se selecciona independientemente del grupo de H-, hidroxil y R¹⁰-O-;

R⁴ y R⁵ independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, y alquil C₁₋₃-,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros,

donde los miembros mencionados antes incluyendo el anillo carbocíclico formado, pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-O- y (alquil C₁₋₆)₂N-CO-;

R¹⁰ independientemente de cualquier otro **R¹⁰** se selecciona del grupo de

H- (pero no en el caso en que es parte de un grupo que se selecciona entre R¹⁰O-CO-, R¹⁰-SO₂- o R¹⁰-CO-), F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, alquénil C₂₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-, arilo, aril-alquil C₁₋₃-, heteroarilo, y heteroaril-alquil C₁₋₃-

y en el caso en que dos grupos R¹⁰ estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos -CH₂- del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por -O-, -S-, -NH-, -N(cicloalquil C₃₋₆)-, -N(cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄)- o -N(alquil C₁₋₄)- preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de (R¹⁰)₂N-CO-, estos dos grupos R¹⁰ junto con dicho átomo de nitrógeno se unen para formar un grupo seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,

y donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, HO-alquil C₁₋₆-, CH₃-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆- y alquil C₁₋₆-O-;

x independientemente de cada uno de los otros **x** = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente **x** = 0, 1 o 2, preferiblemente **x** = 0 o 1, más preferiblemente **x** = 0;

y independientemente de cada uno de los otros $y = 0$, o 1, más preferiblemente $y = 0$;

y sus formas salinas o solvatos farmacéuticamente aceptables,

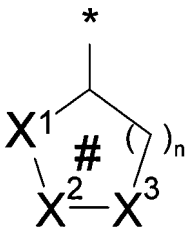
con la condición de que

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador $-\text{CH}_2-$.

Un 13º aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 12º aspecto de la invención, en el que

Hc es un grupo heterociclilo según una fórmula que se selecciona del grupo de fórmulas I.1, I.2 y I.3:

fórmula I.1:



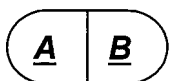
en la que

$n = 1, 2, 3$;

X^1 , X^2 , X^3 , independientemente uno de otro, son CH_2 , CHR^2 , CHR^3 , $\text{C}(\text{R}^2)_2$, CR^2R^3 , O, NH, NR^2 , o $\text{S}(\text{O})_r$ siendo $r = 0, 1, 2$, donde al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 es O, NH, NR^2 o $\text{S}(\text{O})_r$;

#: significa que el anillo no es aromático y cuando $n = 1$, un enlace dentro del sistema de anillos puede ser opcionalmente un doble enlace y cuando $n = 2$ o $n = 3$ un enlace o dos enlaces dentro del sistema de anillos pueden ser opcionalmente dobles enlaces, con los que se reemplazan los átomos de hidrógeno unidos a los miembros del anillo, donde tales dobles enlaces son preferiblemente un doble enlace C-C, y el anillo es más preferiblemente saturado;

fórmula I.2:

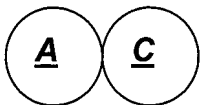


en la que

A es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

B es un segundo sistema de anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros que está anillado con A y que aparte de los dos átomos y un enlace - que puede ser un enlace sencillo o doble - que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y que puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático; los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro, e independientemente de cada x o y pueden estar en el anillo A o en el anillo B; donde los dos átomos del anillo que son compartidos por los dos sistema de anillos A y B pueden ser ambos átomos de carbono, pueden ser ambos átomos de nitrógeno o uno puede ser un átomo de carbono y el otro puede ser un átomo de nitrógeno, donde son preferidos dos átomos de carbono o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno y son más preferidos dos átomos de carbono;

fórmula I.3:



en la que

A, es el sistema de anillos de la fórmula I.1;

C es un segundo sistema de anillos, saturado o parcialmente saturado, de 3, 4, 5 o 6 miembros que está espiro-condensado con A y que aparte del átomo que comparte con A consiste solamente en átomos de carbono y los sustituyentes R^2 y/o R^3 independientemente uno de otro, e independientemente de cada x e y pueden estar en el anillo A o en el anillo C;

R^1 se selecciona del grupo de

alquil C_{1-8} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo y heteroarilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, HO-alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, tetrahidrofuranyl-O-, tetrahidropiranyl-O-, piperidinil-O- estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil-O- estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N$ -, $(R^{10})_2N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}O-CO-O$ -, y $R^{10}O-CO-(R^{10})N$ -;

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo, heteroarilo, tetrahidrofuranyl, tetrahidropiranyl, piperidinil, pirrolidinil mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos preferiblemente independientemente uno de otro, con NC-, O_2N -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -,

61

F_3C-O- , HF_2C-O- , $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-6}-$, alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$, $R^{10}-CO-$, $R^{10}O-CO-$, o $(R^{10})_2N-CO-$, donde los piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con $R^{10}-CO-$;

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 se selecciona del grupo de

H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$ (preferiblemente alquilo C_{2-6}), $(R^{10})_2N-CO-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y alquil $C_{1-6}-$,

y en el caso en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, F_3C-CH_2- , HF_2C-CH_2- , alquil $C_{1-6}-$, cicloalquil $C_{3-7}-$, cicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, heterocicloalquil $C_{3-7}-$, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil $C_{1-6}-$, arilo, aril-alquil $C_{1-6}-$, heteroarilo, heteroaril-alquil $C_{1-6}-$, $R^{10}-O-$ alquil $C_{1-3}-$, $R^{10}O-CO-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $R^{10}-CO-$, o alquil $C_{1-6}-SO_2-$,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y alquil $C_{1-6}-$;

R^3 independientemente de cualquier otro R^3 se selecciona del grupo de

H-, hidroxí y alquil $C_{1-6}-O-$, donde el alquil $C_{1-6}-O-$ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y $HO-$; preferiblemente R^3 es H;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo; preferiblemente independientemente uno de otro, son H- o flúor, más preferiblemente R^4 y R^5 son H;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} potencial se selecciona del grupo de

alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, arilo y heteroarilo,

y en el caso en que dos grupos R^{10} estén ambos unidos al mismo átomo de nitrógeno ellos pueden formar junto con dicho átomo de nitrógeno un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y donde uno de los grupos $-CH_2-$ del anillo heterocicloalquilo formado puede ser reemplazado por $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{cicloalquil } C_{3-6})-$, $-N(\text{cicloalquil } C_{3-6}\text{-alquil } C_{1-4})-$ o $-N(\text{alquil } C_{1-4})-$ preferiblemente, y en particular preferiblemente en el caso de $(R^{10})_2N-CO-$, estos dos R^{10} junto con dicho nitrógeno al que están unidos forman un grupo seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo,
y

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , $CH_3-O\text{-alquil } C_{1-6}$ -, alquil C_{1-6} -, y alquil $C_{1-6}-O-$;

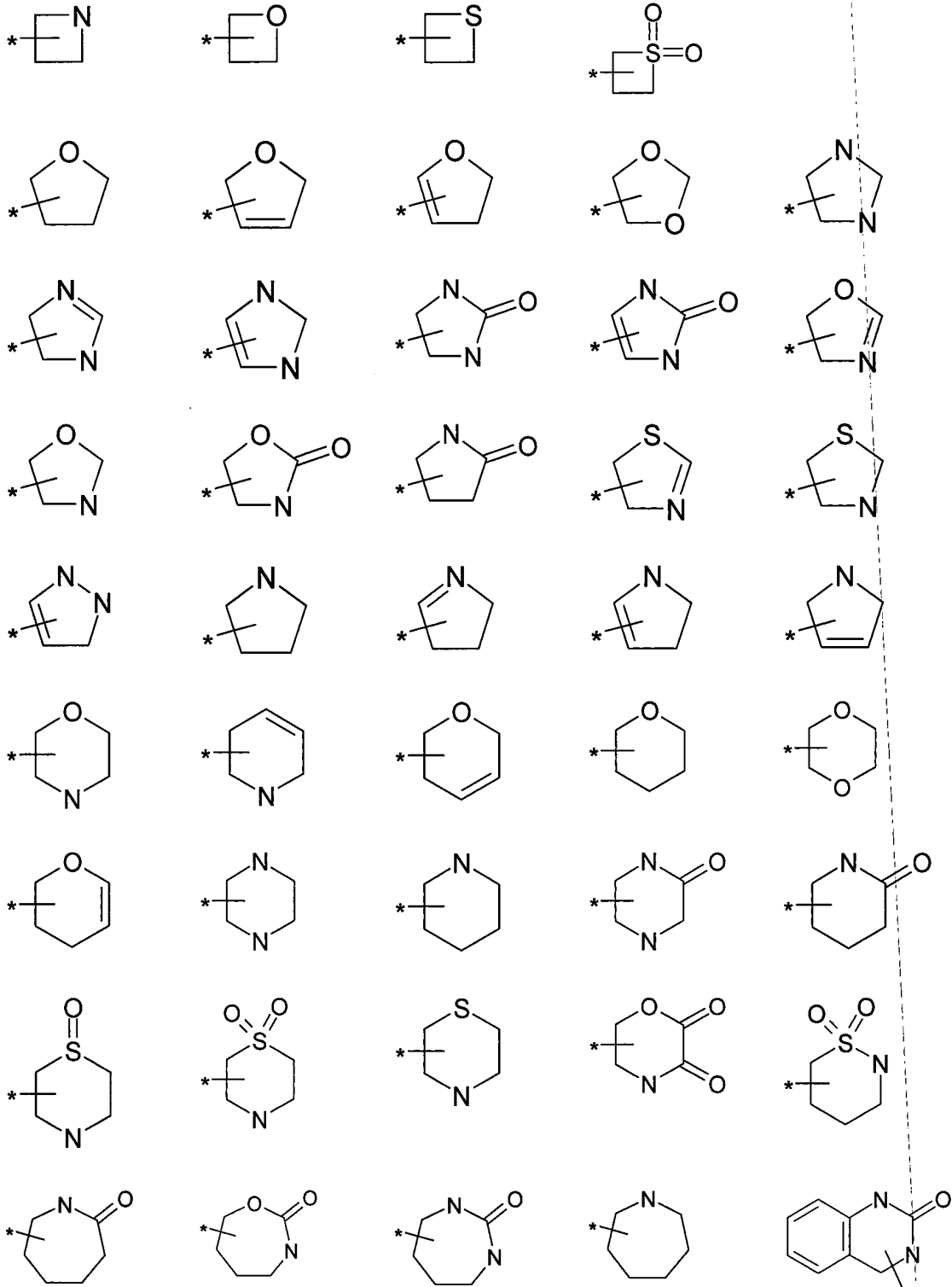
x independientemente de cada uno de los otros $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , preferiblemente $x = 0$ o 1 , más preferiblemente $x = 0$;

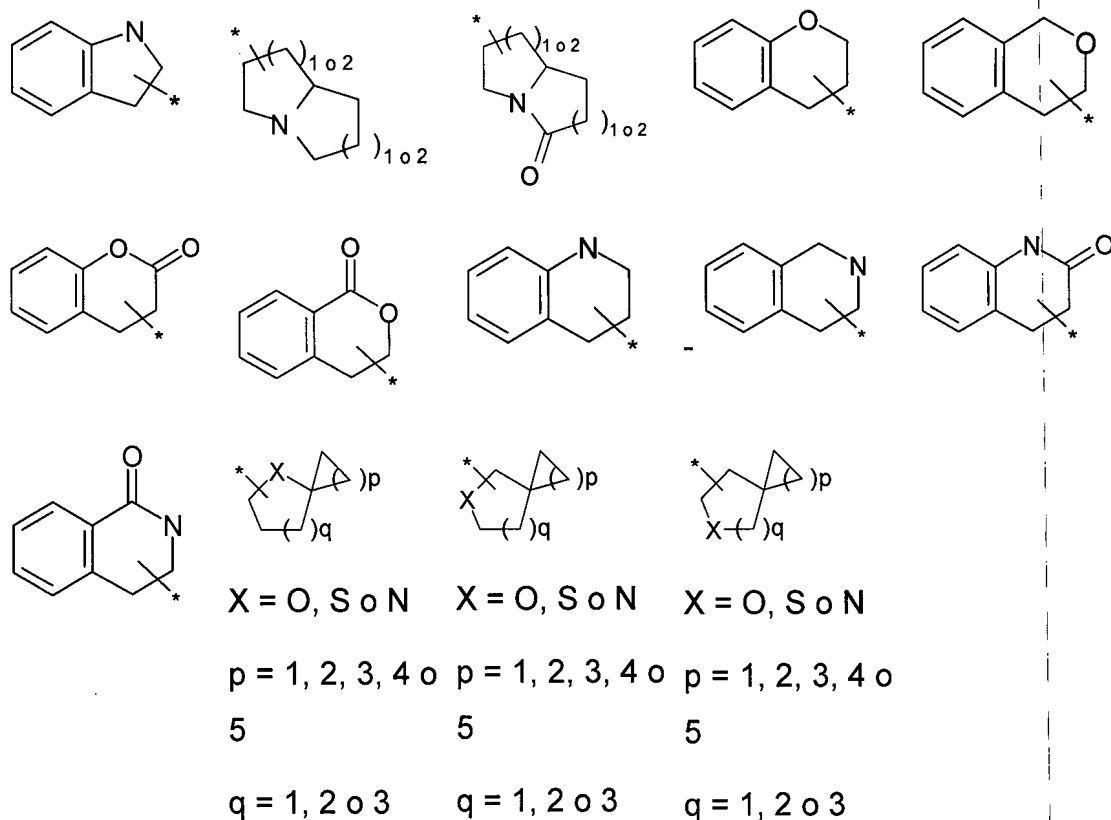
y independientemente de cada uno de los otros $y = 0$, o 1 , más preferiblemente $y = 0$;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Un 14° aspecto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general I del 12° aspecto de la invención, en el que

Hc es un grupo heterociclilo seleccionado del grupo de





R^1 se selecciona del grupo de

alquil C_{1-8} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-3} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo y heteroarilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, $HO-$, $NC-$, O_2N- , F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , HO -alquil C_{1-6} -, R^{10} - O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, arilo, aril-alquil C_{1-6} -, heteroarilo, heteroaril-alquil C_{1-6} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-6} -, tetrahidrofuranyl- $O-$, tetrahidropiranyl- $O-$, piperidinil- $O-$ estando el piperidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, pirrolidinil- $O-$ estando el pirrolidinilo unido al O mediante uno de sus átomos C del anillo, $(R^{10})_2N-$, $(R^{10})_2N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-O-$, $(R^{10})_2N-CO-$, $(R^{10})_2N-CO$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}-CO-(R^{10})N-$, $R^{10}-CO-(R^{10})N$ -alquil C_{1-6} -, $R^{10}O-CO-O-$, y $R^{10}O-CO-(R^{10})N-$;

donde cualquiera de los grupos cicloalquil C_{3-7} -, heterocicloalquil C_{3-7} -, arilo, heteroarilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, pirrolidino

mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos preferiblemente independientemente uno de otro, con NC-, O₂N-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-, R¹⁰-CO-, R¹⁰O-CO-, o (R¹⁰)₂N-CO-, donde los piperidinilo o pirrolidinilo preferiblemente están sustituidos con R¹⁰-CO-;

R² independientemente de cualquier otro R² se selecciona del grupo de

H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil C₁₋₆- (preferiblemente alquilo C₂₋₆), (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-(R¹⁰)N-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y alquil C₁₋₆-,

y en los casos en que R² está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R² será independientemente de cualquier otro R²: H-, F₃C-CH₂-, HF₂C-CH₂-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, heterocicloalquil C₃₋₇-, heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-, arilo, aril-alquil C₁₋₆-, heteroarilo, heteroaril-alquil C₁₋₆-, R¹⁰-O-alquil C₁₋₃-, R¹⁰O-CO-, (R¹⁰)₂N-CO-, R¹⁰-CO-, o alquil C₁₋₆-SO₂-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor y alquil C₁₋₆-;

R³ independientemente de cualquier otro R³ se selecciona del grupo de

H-, hidroxilo y alquil C₁₋₆-O-, donde el alquil C₁₋₆-O- puede estar opcionalmente sustituido con uno o más flúor, cloro, bromo y HO-;

R^4 y R^5 independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor, y metilo; preferiblemente independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H- y flúor, más preferiblemente R^4 y R^5 son H;

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de alquil C_{1-6} -, cicloalquil C_{3-7} -, arilo y heteroarilo,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil $C_{1-6}-O$ -;

x independientemente de cada uno de los otros $x = 0, 1, 2, 3$ o 4 , preferiblemente $x = 0, 1$ o 2 , preferiblemente $x = 0$ o 1 , más preferiblemente $x = 0$;

y independientemente de cada uno de los otros $y = 0$, o 1 , más preferiblemente $y = 0$;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

con la condición de que

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador $-CH_2-$.

Un **15° aspecto** de la invención se refiere a un compuesto según el **13° aspecto** de la invención, en el que

Hc se selecciona del grupo de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, pirrolidinilo;

y

R^2 independientemente de cualquier otro R^2 es H- o alquil C_{1-6} -,

y en los casos en que R^2 está unido a un nitrógeno que es un miembro del anillo de Hc, este R^2 será independientemente de cualquier otro R^2 : H-, alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-CO-, alquil C_{1-6} -, fenil-CO-, fenil-O-CO-, (alquil C_{1-6})₂N-CO-,

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes flúor;

y

R^4 y R^5 son H

y

R^{10} independientemente de cualquier otro R^{10} se selecciona del grupo de alquil C_{1-6} -, fenilo, y piridilo

donde los miembros mencionados antes pueden estar opcionalmente sustituidos, independientemente uno de otro, con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, CH_3-O -alquil C_{1-6} -, alquil C_{1-6} -, y alquil $C_{1-6}-O$ -.

Un **16° aspecto** de la invención se refiere a un compuesto según el **15° aspecto** de la invención, en el que

R^1 se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1-and 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en HO-, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, CF₃O-, CF₃-, flúor, cloro, bromo, heterocicloalquil C₃₋₇- y heterocicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₆-.

Un 17° aspecto de la invención se refiere a un compuesto con todas las características según el 16° aspecto de la invención, excepto en que

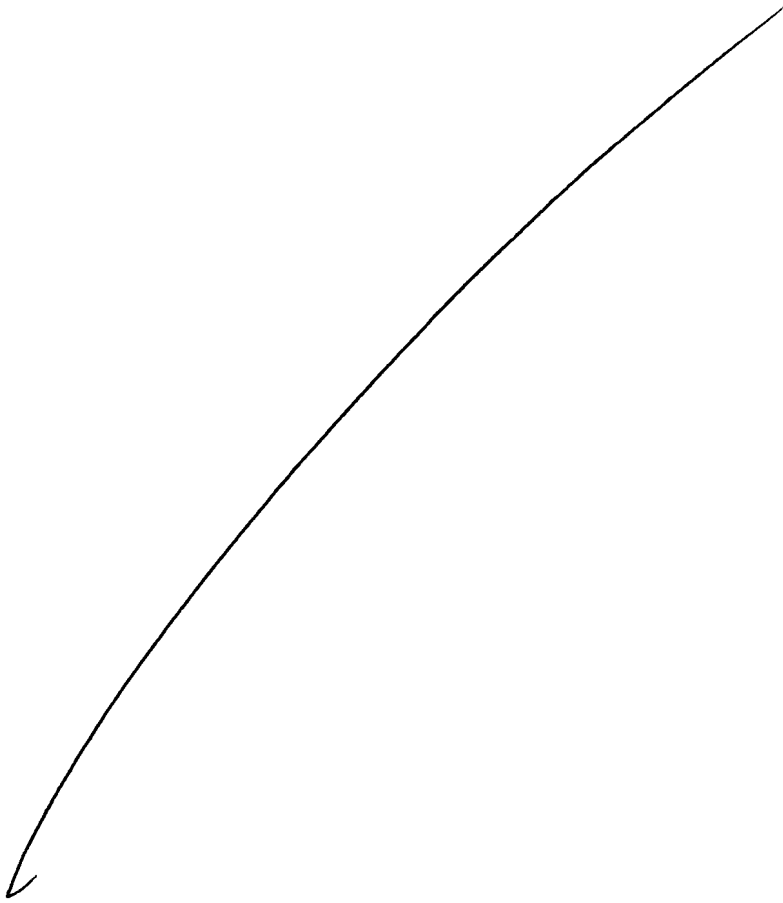
R¹ se selecciona del grupo de

fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano,

donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, CF₃O-, CF₃- y halógeno, y el halógeno se selecciona preferiblemente del grupo de flúor, cloro y bromo.

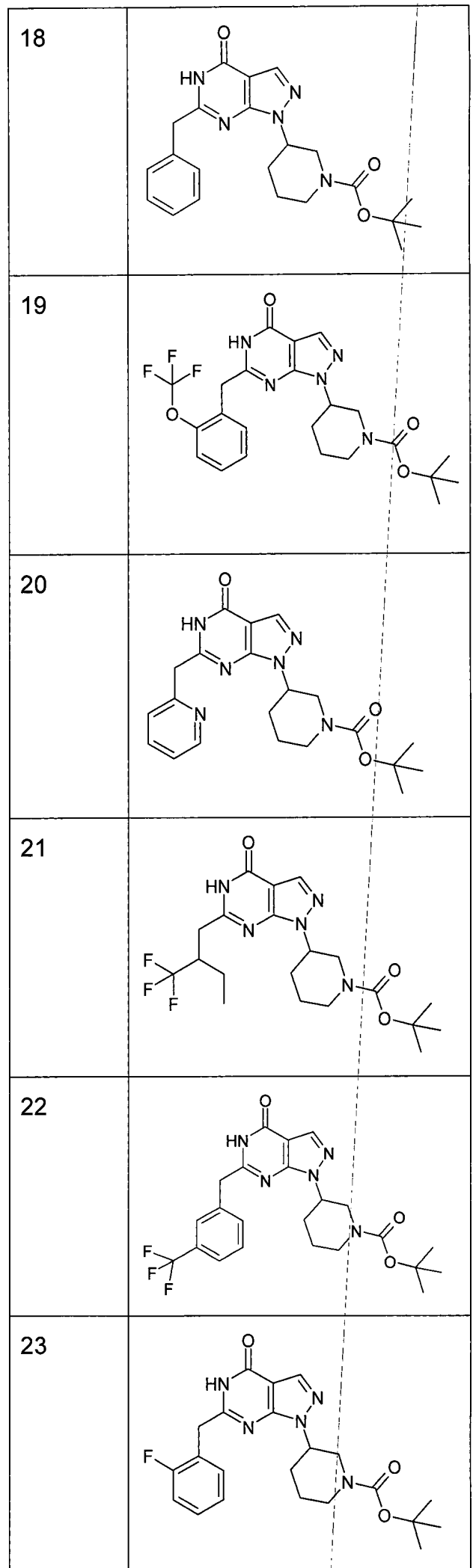
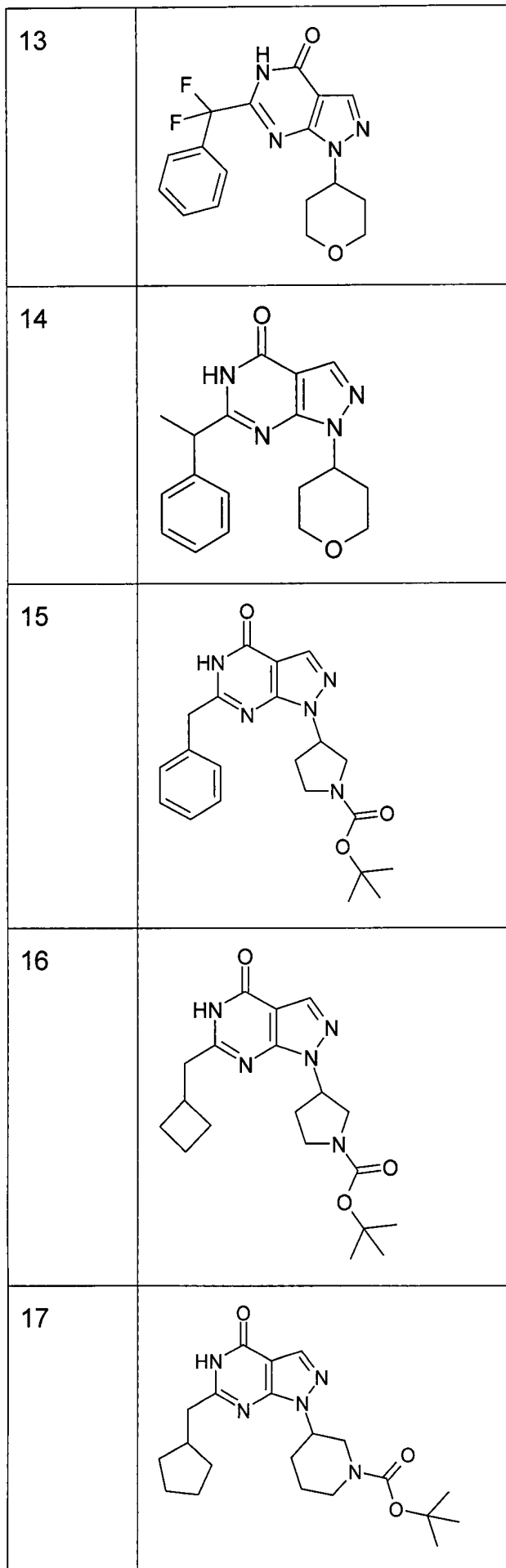
Un aspecto específico de la invención (18° aspecto) se refiere - independientemente uno de otro, y separable de ellos - a cada uno de los siguientes compuestos y/o cuando sea aplicable a cada uno de sus estereoisómeros específicos y/o a sus tautómeros y/o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cada compuesto se representa y se considera en la forma del compuesto neutro sin indicar la estereoquímica del mismo si la hubiera. La columna del lado izquierdo indica el ejemplo del que se deriva el compuesto. Información específica sobre las propiedades estereoquímicas se puede obtener a partir de esta sección experimental, sección **Realizaciones ilustrativas**. En el caso de los compuestos finales que según dicha sección de **Realizaciones ilustrativas** son formas salinas, éstas se pueden convertir en el compuesto neutro (base o ácido libre) por métodos convencionales.

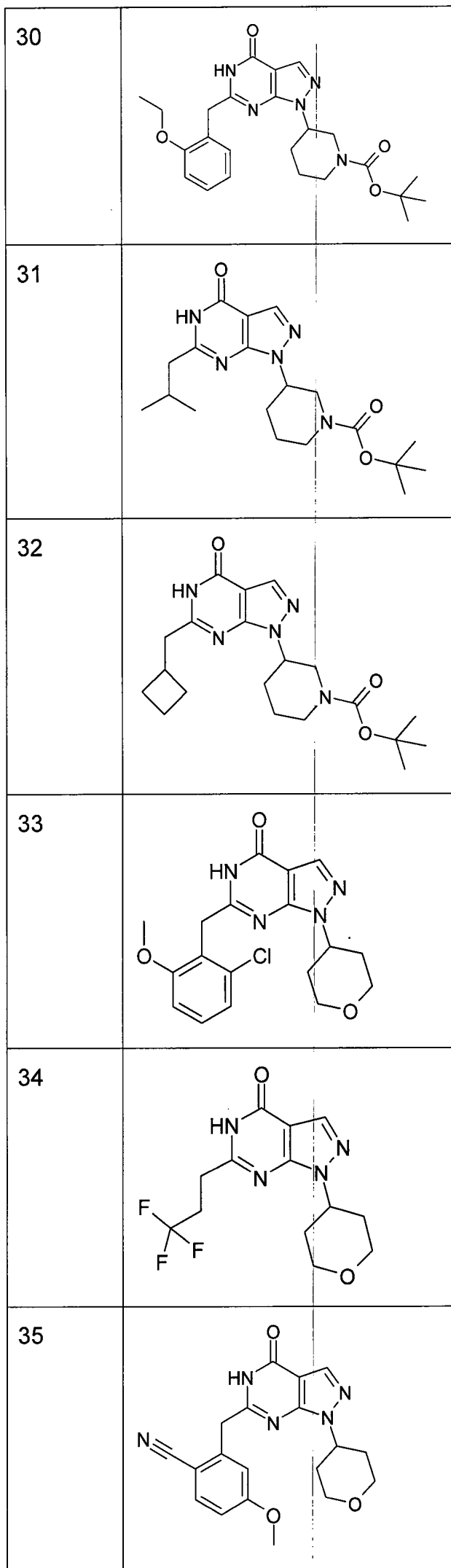
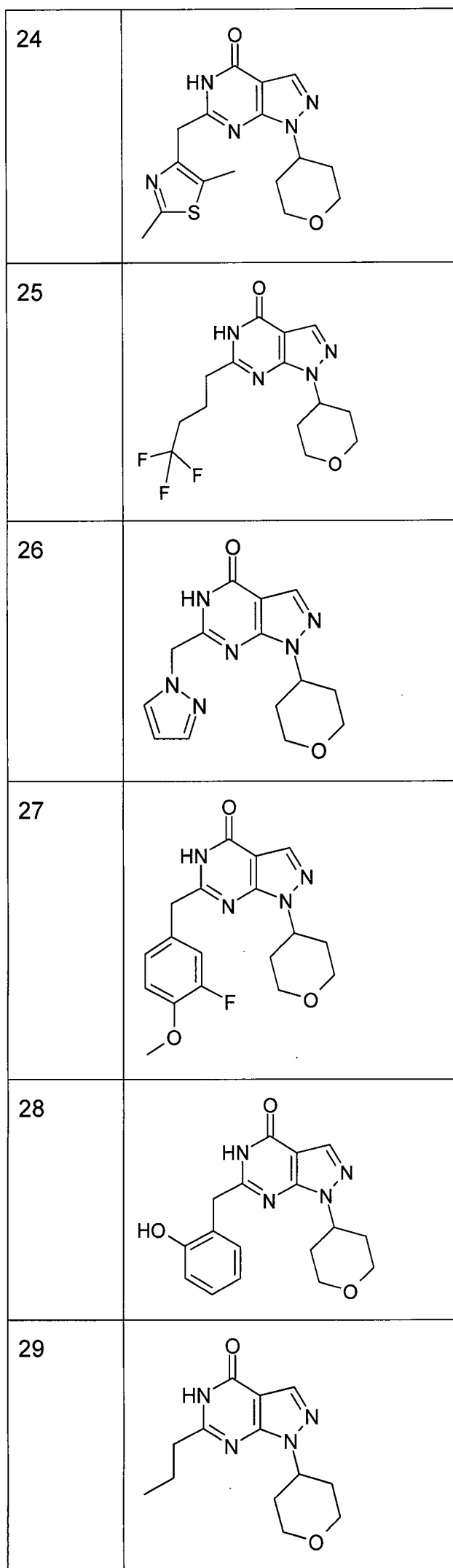
22



Ejemplo Nº	estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

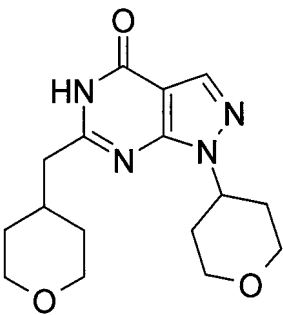
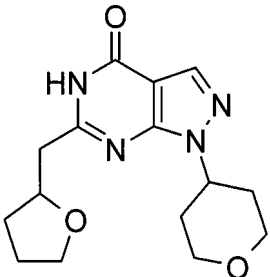
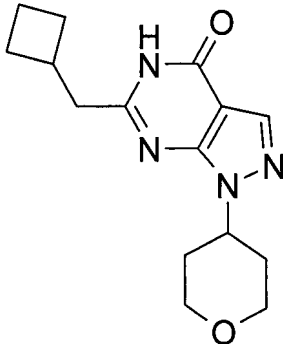
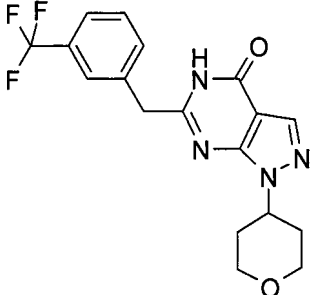
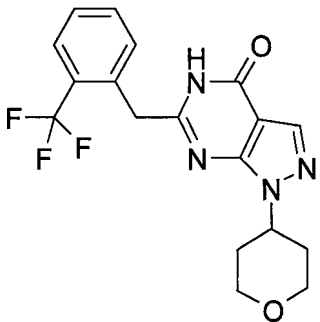
7	
8	
9	
10	
11	
12	

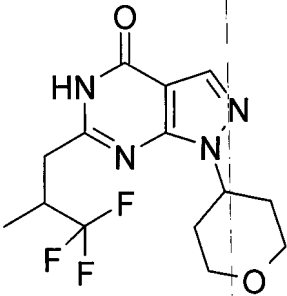
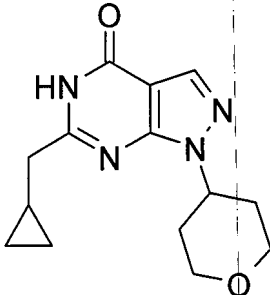
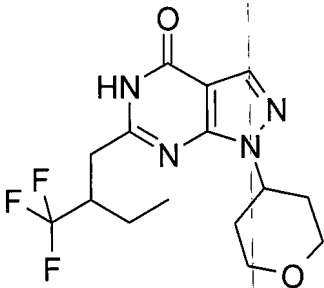
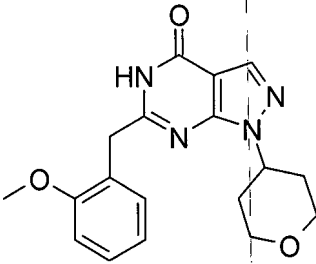
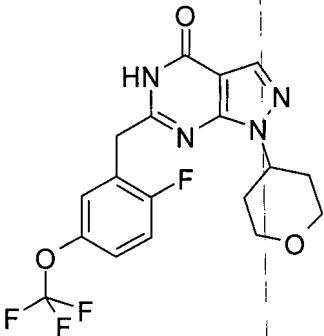
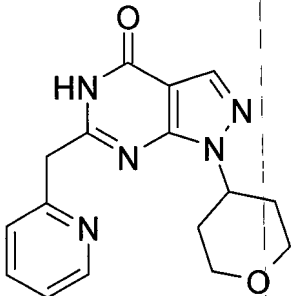




36	
37	
38	
39	
40	
40-1	

40-2	
40-3	
40-4	
40-5	
40-6	
40-7	

41	
42	
43	
44	
45	

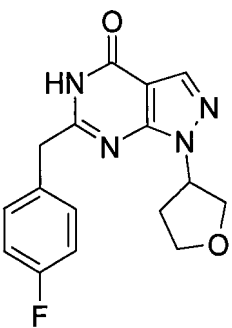
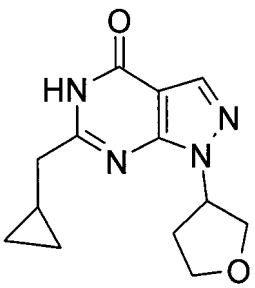
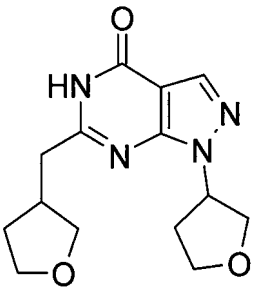
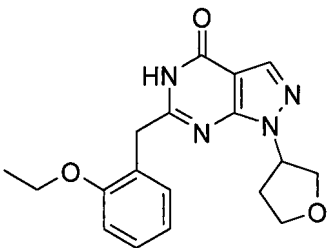
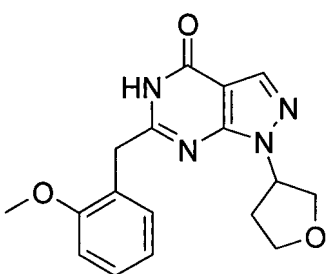
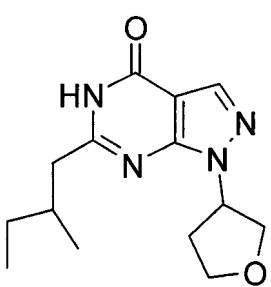
46 & 131 & 132	
47	
48	
49	
50	
51	

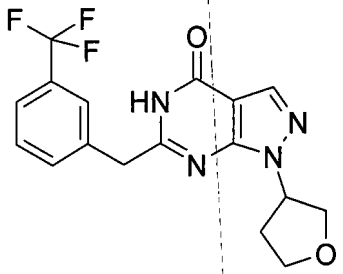
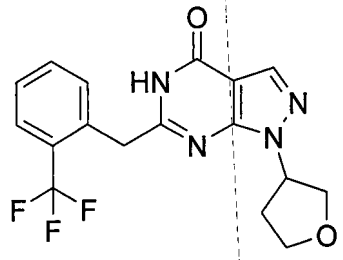
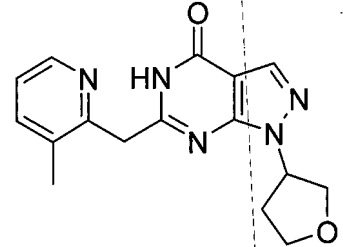
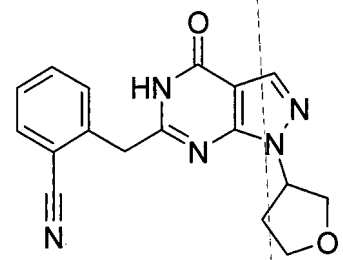
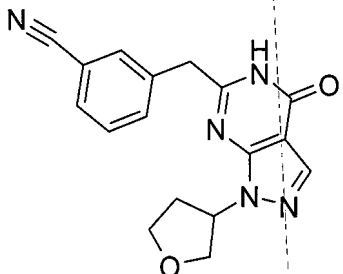
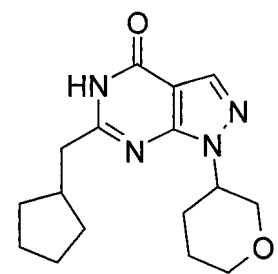
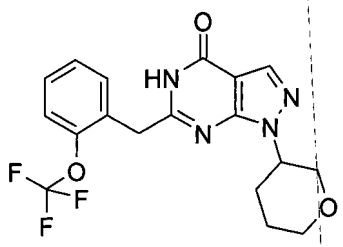
52	
53	
54	
55	
56	
57 & 58	

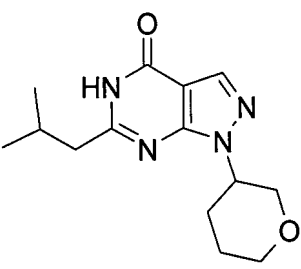
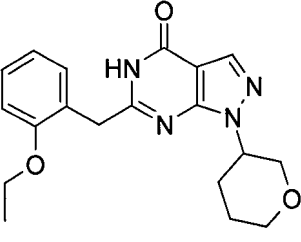
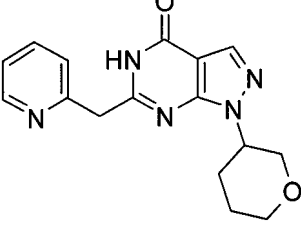
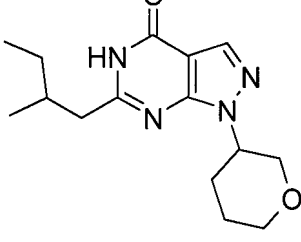
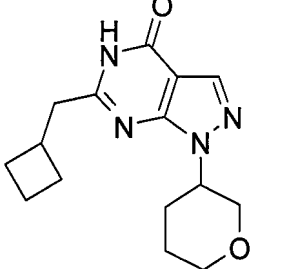
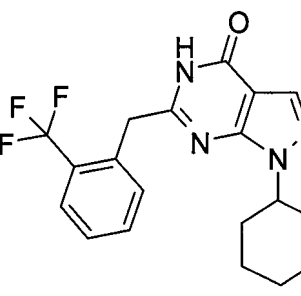
60	
61 & 62	
63	
64	
65	
66	

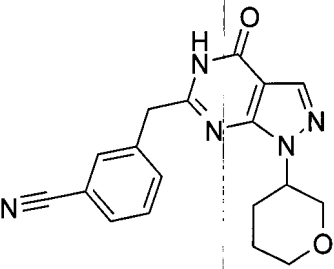
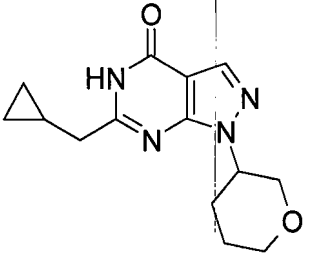
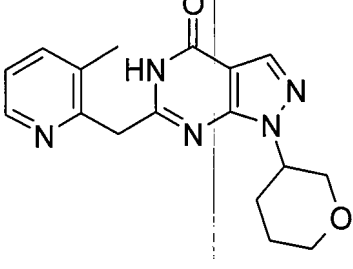
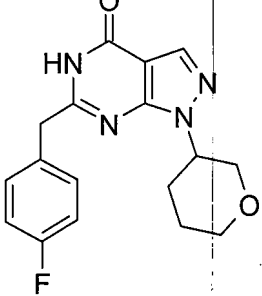
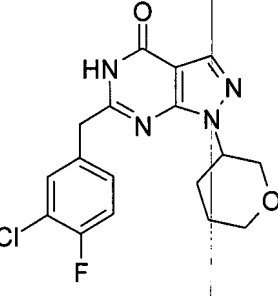
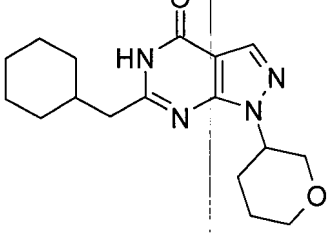
67	
68	
69	
70	
71	
72	

73	
74 & 132-3 & 132-4	
75	
76	
77	
78	

79	
80	
81	
82	
83	
84	

85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

92	
93	
94	
95	
96	
97	

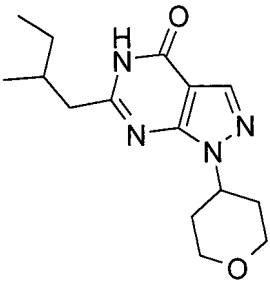
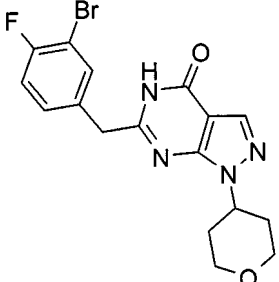
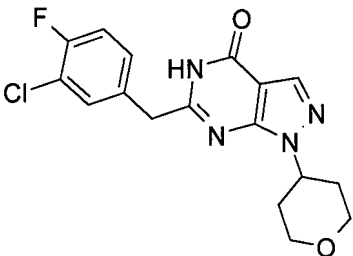
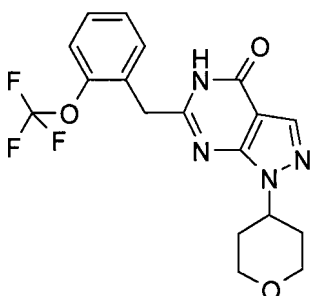
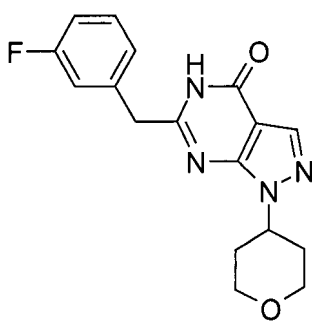
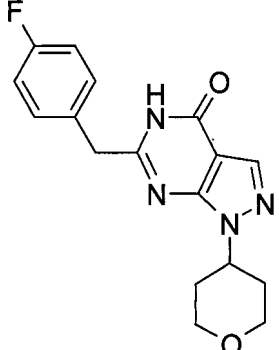
98	
99	
100	
101	
102	
103	

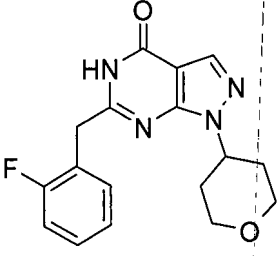
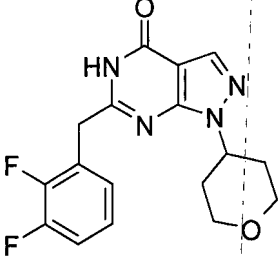
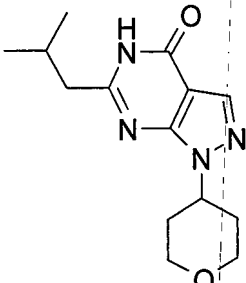
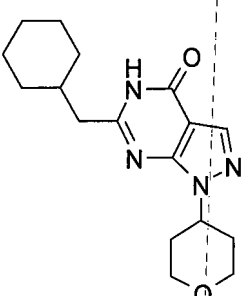
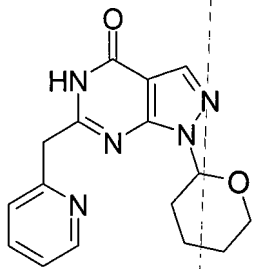
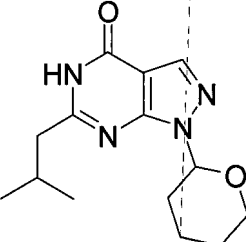
104	
105	
106	
108	
111 & 118	
112 & 117	
113 & 116	

114 & 115	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

125	
126	
127	
128	
129	
130	
132-1	

132-2 & 132-5	
132-6 & 132-9	
132-7	
132-8	
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	

141	
142	
143	
144	
145	
146	

147	
147-1	
147-2	
147-3	
148	
149	

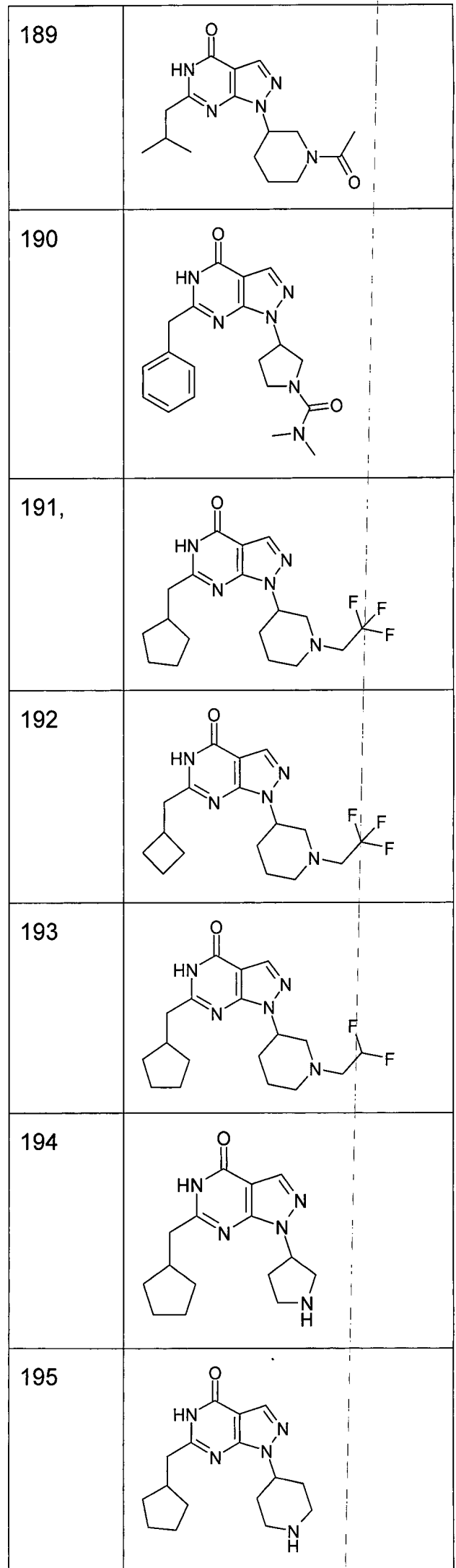
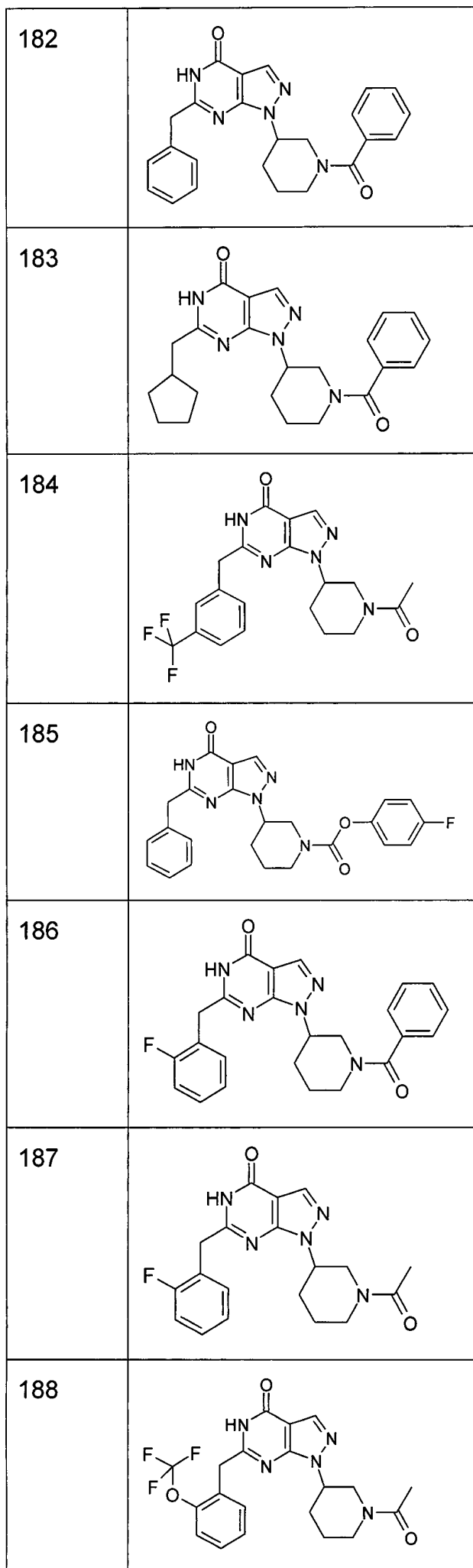
150	
151	
152	
153	
154	
155	

156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

163	
164	
165	
166	
167	
168	

169	
170	
171	
172	
173	
174	

175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	



196	
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	

208	
209	
210	
211	
212	
213	

214	
215	
216	
217	
218	
219	

220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

227	
228	
229	
230	
230-1	
230-2	
230-3	

230-4	
231	
232	
233	
234	

235	
236	
237	

Estos 18 aspectos principales de la invención, sus subgrupos y algunos otros aspectos de la invención se listan como elementos de las siguientes matriz 0 y matriz I que hacen referencia a la numeración ($\underline{Hc}^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$), cuya lectura es como se ha definido antes, esto es, junto con la fórmula general I y las restantes características como x, y, como se indica directamente debajo de dicha matriz 0 o matriz I.

3

La matriz 0 y la matriz I muestran en la columna del lado derecho las realizaciones ($\underline{Hc}^i R^{1,j} R^{2,k} R^{3,l} R^{4/5,m} R^{10,n}$) de la invención según la fórmula general I que se consideran preferidas, independientes y separables una de otra, esto es, aspectos individuales de la invención. La columna del lado izquierdo proporciona un número de referencia para tales realizaciones. Las realizaciones o elementos se listan en orden desde los menos preferidos a los más preferidos, la preferencia de las realizaciones asciende con el número de referencia. Esto significa que la realización, que se presenta por el elemento de la matriz en la última fila, la última entrada de la matriz 0 o de la matriz I es la realización más preferida, mientras que las realizaciones de la matriz I son preferidas sobre las realizaciones de la matriz 0.

Los aspectos 1 a 18 son los principales aspectos de la invención.

Matriz 0

La primera realización de esta matriz 0 representa el primer aspecto general de la invención. Las siguientes realizaciones son subconjuntos de la misma.

No.	Realización
M0-001	$\underline{Hc}^1 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-002	$\underline{Hc}^2 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-003	$\underline{Hc}^2 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-004	$\underline{Hc}^3 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.3}$
M0-005	$\underline{Hc}^3 R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.3}$
M0-006	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-007	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.1} R^{3.1} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-008	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-009	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-010	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.4} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-011	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-012	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-013	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$

M0-014	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-015	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-016	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-017	$\underline{Hc}^{7.0} R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$
M0-018	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$
M0-019	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.2} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-020	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.3} R^{3.2} R^{4/5.2} R^{10.0.2}$
M0-021	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-022	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.2} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-023	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.4}$
M0-024	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-025	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.3} R^{2.5} R^{3.3} R^{4/5.3} R^{10.0.5}$
M0-026	$\underline{Hc}^{7.1} R^{1.0.4} R^{2.5} R^{3.2} R^{4/5.3}$

94

M0-027	$\underline{\text{Hc}}^{7.1} \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
M0-028	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.1} \text{R}^{2.0.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.0.1}$
M0-029	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.0.2}$
M0-030	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-031	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-032	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-033	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-034	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-035	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-036	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-037	$\underline{\text{Hc}}^8 \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
M0-038	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.1} \text{R}^{2.0.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.0.1}$
M0-039	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.0.2}$
M0-040	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-041	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-042	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-043	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-044	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-045	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-046	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$

M0-047	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
M0-048	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.4}$
M0-049	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
M0-050	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.4}$
M0-051	$\underline{\text{Hc}}^9 \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.4}$
M0-052	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.1} \text{R}^{2.0.1} \text{R}^{3.1} \text{R}^{4/5.1} \text{R}^{10.0.1}$
M0-053	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.3} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2} \text{R}^{10.0.2}$
M0-054	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-055	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.2} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-056	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-057	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.4}$
M0-058	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-059	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.3} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3} \text{R}^{10.0.5}$
M0-060	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-061	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.0.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$
M0-062	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.2}$
M0-063	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-064	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.4} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.2}$
M0-065	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.2} \text{R}^{4/5.3}$
M0-066	$\underline{\text{Hc}}^{10} \text{R}^{1.4} \text{R}^{2.5} \text{R}^{3.3} \text{R}^{4/5.3}$

donde para cada realización de la matriz 0:

x independientemente de cada uno de los otros = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2; preferiblemente es 0 o 1, más preferiblemente x= 0:

y independientemente de cada uno de los otros y = 0, o 1; más preferiblemente y= 0, donde las definiciones específicas con las realizaciones de la matriz prevalecen;

y sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

95

y con la condición de que - para cada realización de la matriz 0 para la que esta condición es aplicable - tal como para las realizaciones que comprenden Hc como se define por Hc¹ o Hc³ -

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador -CH₂-.

Debe ser evidente, que si x y/o y = 0 entonces Hc está insustituido, esto es, las correspondientes valencias de los átomos miembros del anillo están saturadas por hidrógeno.

En el caso de que R¹⁰ no esté suficientemente definido en la matriz 0 será R^{10.0.4} o R^{10.0.5}, preferiblemente R^{10.0.5}.

matriz I:

No.	Realización
MI-001	<u>Hc</u> ¹ R ^{1.1} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}
MI-002	<u>Hc</u> ² R ^{1.1} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}
MI-003	<u>Hc</u> ² R ^{1.2} R ^{2.3} R ^{3.2} R ^{4/5.2} R ^{10.2}
MI-004	<u>Hc</u> ² R ^{1.2} R ^{2.3} R ^{3.3} R ^{4/5.2} R ^{10.2}
MI-005	<u>Hc</u> ³ R ^{1.1} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}
MI-006	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}
MI-007	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.2} R ^{3.2} R ^{4/5.2} R ^{10.2}
MI-008	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.3} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.3}
MI-009	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.3} R ^{3.3} R ^{4/5.3} R ^{10.3}
MI-010	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.4} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-011	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.5} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-012	<u>Hc</u> ³ R ^{1.2} R ^{2.5} R ^{3.3} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-013	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}

MI-014	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.2} R ^{3.2} R ^{4/5.2} R ^{10.2}
MI-015	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.3} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.3}
MI-016	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.4} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-017	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.4} R ^{3.3} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-018	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.5} R ^{3.2} R ^{4/5.3}
MI-019	<u>Hc</u> ³ R ^{1.3} R ^{2.5} R ^{3.3} R ^{4/5.3}
MI-020	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}
MI-021	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.2} R ^{3.2} R ^{4/5.2} R ^{10.2}
MI-022	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.3} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.3}
MI-023	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.4} R ^{3.2} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-024	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.4} R ^{3.3} R ^{4/5.3} R ^{10.4}
MI-025	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.5} R ^{3.2} R ^{4/5.3}
MI-026	<u>Hc</u> ³ R ^{1.4} R ^{2.5} R ^{3.3} R ^{4/5.3}
MI-027	<u>Hc</u> ⁴ R ^{1.1} R ^{2.1} R ^{3.1} R ^{4/5.1} R ^{10.1}

[illegible][illegible]

MI-080	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.1}$
MI-081	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.2}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.2}\text{R}^{10.2}$
MI-082	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-083	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-084	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-085	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-086	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-087	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.2}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-088	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.1}$
MI-089	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.2}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.2}\text{R}^{10.2}$
MI-090	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-091	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$

MI-092	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-093	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-094	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}$
MI-095	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.3}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}$
MI-096	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.1}\text{R}^{3.1}\text{R}^{4/5.1}\text{R}^{10.1}$
MI-097	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.2}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.2}\text{R}^{10.2}$
MI-098	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-099	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.3}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.3}$
MI-100	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-101	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.4}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}\text{R}^{10.4}$
MI-102	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.2}\text{R}^{4/5.3}$
MI-103	$\underline{\text{Hc}}^8\text{R}^{1.4}\text{R}^{2.5}\text{R}^{3.3}\text{R}^{4/5.3}$

donde para cada realización de la matriz I:

x independientemente de cada uno de los otros = 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente x = 0, 1 o 2;

y independientemente de cada uno de los otros y = 0 o 1;

y sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

y con la condición de que - para cada realización de la matriz 0 para la que esta condición es aplicable - tal como para las realizaciones que comprenden Hc como se define por Hc¹ o Hc³ -

si Hc es oxetanilo, que está unido mediante el átomo de carbono próximo al oxígeno del oxetanilo, no hay ningún sustituyente unido a dicho átomo de carbono mediante un separador -CH₂-.

Debe ser evidente, que si x y/o y = 0 entonces Hc está insustituido, esto es, las correspondientes valencias de los átomos miembros del anillo están saturadas por hidrógeno.

En el caso de que R^{10} no esté suficientemente definido en la matriz I será $R^{10.4}$.

Realizaciones adicionales según la invención y subconjunto de los aspectos 1 a 17 y las realizaciones de la matriz 0 o de la matriz I

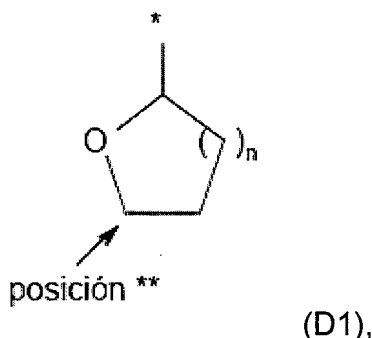
A continuación se presentan realizaciones adicionales de la invención. Cada una es independiente y separable, esto es, un aspecto individual de la invención.

Se mencionan adicionalmente las realizaciones ($\underline{Hc}^5 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$) y

($\underline{Hc}^6 R^{1.0.1} R^{2.0.1} R^{3.1} R^{4/5.1} R^{10.0.1}$), con las características remanentes como se indica para los elementos de la matriz I.

a.) subconjunto de los aspectos 1 – 17 y realizaciones de la matriz 0 o I con respecto a R^2

(a.1.1) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc dentro del grupo $\underline{Hc}[R^2]_x[R^3]_y$ puede ser un grupo definido por la siguiente fórmula D1

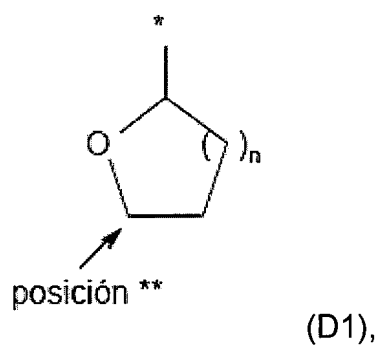


en la que * es el punto de unión al grupo pirazolo en la fórmula general I y $n = 0, 1, 2$ o 3, excepto que en este subconjunto no hay para ninguna realización en la posición ** ningún R^2 que comprende un grupo $-CH_2-$ mediante el cual R^2 se une a dicha posición **:

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.1.1”.

(a.1.2) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las

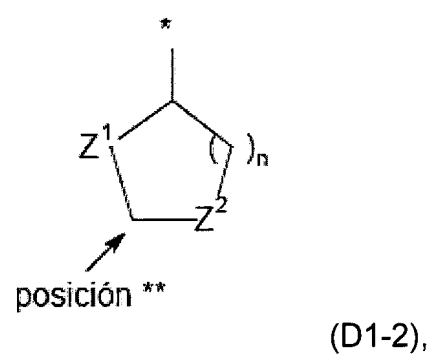
que **Hc** dentro del grupo $\underline{Hc}[R^2]_x[R^3]_y$ puede ser un grupo definido por la siguiente fórmula D1



en la que * es el punto de unión al grupo pirazolo en la fórmula general I y $n = 0, 1, 2$ o 3; excepto que en este subconjunto no hay para ninguna realización en la posición ** ningún R^2 o R^3 distinto de H.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.1.2”.

(a.2.1) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que **Hc** dentro del grupo $\underline{Hc}[R^2]_x[R^3]_y$ puede ser un grupo definido por la siguiente fórmula D1-2

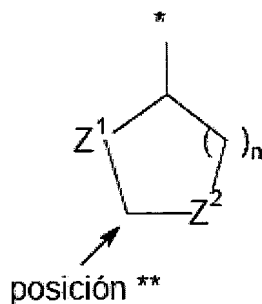


en la que * es el punto de unión al grupo pirazolo en la fórmula general I y $n = 1, 2$ o 3 y en la que Z^1 se selecciona del grupo de N, O y $S(O)_r$, siendo $r = 0, 1, 2$ y Z^2 se selecciona del grupo de C, N, O y $S(O)_r$, siendo $r = 0, 1, 2$, en todos los casos con valencias eventualmente remanentes de Z^1 o Z^2 que son saturadas por H o según el caso por R^2 o R^3 ,

excepto que dentro de este subconjunto no hay para ninguna realización en la posición ** ningún R^2 que comprende un grupo $-CH_2-$ opcionalmente sustituido mediante el cual este R^2 se une a dicha posición **:

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.2.1”.

(a.2.2) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc dentro del grupo $Hc[R^2]_x[R^3]_y$ puede ser un grupo definido por la siguiente fórmula D1-2



(D1-2),

en la que * es el punto de unión al grupo pirazolo en la fórmula general I y $n = 1, 2$ o 3 y en la que Z^1 se selecciona del grupo de N, O y $S(O)_r$, siendo $r = 0, 1, 2$ y Z^2 se selecciona del grupo de C, N, O y $S(O)_r$, siendo $r = 0, 1, 2$, en todos los casos con valencias eventualmente remanentes de Z^1 o Z^2 que son saturadas por H o según el caso por R^2 o R^3 ,

excepto que dentro de este subconjunto no hay para ninguna realización en la posición ** ningún R^2 o R^3 distinto de H.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.2.2”.

(a.3) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrofurano, excepto que dentro de este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo CH_3 que se une en la posición alfa respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.3”.

(a.4) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrofurano, excepto que dentro de este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo R^{10} -O-alquil C_{2-6} - que tiene un grupo CH_2 - mediante el cual se une a un átomo de C del tetrahidrofurano, que está en la posición alfa respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.4”.

(a.5.1) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrofuranilo, excepto que dentro de este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo alquil C_{1-6} - que se une en la posición alfa respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.5.1”.

(a.5.2) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrofuranilo, excepto que dentro de este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo alquenil C_{2-6} - que se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.5.2”.

(a.5.3) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrofuranilo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo alquil C_{2-6} - que se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.5.3”.

(a.6) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrotiofenilo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo CH_3 que se une en la posición alfa con respecto al átomo de azufre del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.6”.

(a.7) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrotiofenilo, excepto que en este subconjunto R^2 no es

para ninguna realización un grupo R^{10} -O-alkil C_{2-6} - que tiene un grupo CH_2 - mediante el cual se une a un átomo de C del tetrahidrotiofenilo, que está en la posición alfa con respecto al átomo de azufre del anillo.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.7".

(a.8) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidrotiofenilo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo alkil C_{1-6} - que tiene un grupo CH_2 - mediante el cual se une en la posición alfa con respecto al átomo de azufre del anillo.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.8".

(a.9) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidropiraniolo o un tetrahidrotiopiraniolo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo CH_3 unido en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo o al átomo de azufre respectivamente.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.9".

(a.10) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidropiraniolo o un tetrahidrotiopiraniolo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo R^{10} -O-alkil C_{2-6} - que tiene un grupo CH_2 - mediante el cual se une a un átomo de C del tetrahidropiraniolo o tetrahidrotiopiraniolo cuyo átomo de C está en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo o al átomo de azufre respectivamente.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.10".

(a.11) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser tetrahidropiraniolo o un tetrahidrotiopiraniolo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo alkil C_{1-6} - que tiene a

grupo CH₂- mediante el cual se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo o al átomo de azufre respectivamente.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.11".

(a.12) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc puede ser un grupo oxetanilo, excepto que en este subconjunto para ninguna realización Hc es un grupo oxetanilo.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.12".

(a.13) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser un grupo de azúcar hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier otro grupo y/o Hc es o puede ser un grupo de azúcar mono-desoxi o di-desoxi hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil remanentes el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier grupo, excepto que en este subconjunto R² no es para ninguna realización un grupo CH₃ que se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.13".

(a.14) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser un grupo de azúcar hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier otro grupo y/o Hc es o puede ser un grupo de azúcar mono-desoxi o di-desoxi hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil remanentes el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier otro grupo, excepto que en este subconjunto R² no es para ninguna realización un grupo alquil C₁₋₆ - que se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina "subconjunto a.14".

(a.15) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 y matriz I en las que Hc es o puede ser un grupo de azúcar hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier otro grupo y/o Hc es o puede ser un grupo de azúcar mono-desoxi o di-desoxi hexanosilo cíclico en el que para cualquiera de los grupos hidroxil remanentes el hidrógeno puede ser reemplazado opcionalmente por cualquier otro grupo, excepto que en este subconjunto R^2 no es para ninguna realización un grupo R^{10} -O-alkil C_{2-6} que se une en la posición alfa con respecto al átomo de oxígeno del anillo.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.15”.

(a.16) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada uno de los aspectos 1 – 17 y cada una de las realizaciones de la matriz 0 o I en las que R^2 se define de tal modo que puede comprender un grupo seleccionado entre $(R^{10})_2N$ - y $(R^{10})_2N$ -alkil C_{1-3} -, excepto que en este subconjunto para ninguna realización R^2 será $(R^{10})_2N$ - o $(R^{10})_2N$ -alkil C_{1-3} -, mientras que todas las definiciones restantes de R^2 permanecen sin cambios.

Este subconjunto se denomina “subconjunto a.16”.

b.) subconjunto de realizaciones de la matriz 0 o de la matriz I con respecto a $R^{4/5}$

(b.1) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención las realizaciones del mismo se corresponden con cada una de las realizaciones de la matriz 0 o de la matriz I en las que $R^{4/5}$ es $R^{4/5.2}$, donde para las realizaciones de este subconjunto

$R^{4/5.2-2}$ significa que R^4 y R^5 independientemente uno de otro, son H- o flúor.

Este subconjunto se denomina “subconjunto b.1”.

c.) subconjunto de realizaciones de la matriz I con respecto a R^{10}

(c.1) En un subconjunto individual e independiente de realizaciones según la presente invención se refiere a cada realización seleccionada del grupo de la matriz I siendo R^{10} definido por $R^{10.2}$, $R^{10.3}$ o $R^{10.4}$: para las realizaciones de este subconjunto cada una de

las definiciones $R^{10.2}$, $R^{10.3}$ y $R^{10.4}$ se extiende de modo que R^{10} también puede ser H, en el caso en que este R^{10} se une a un átomo de nitrógeno.

Este subconjunto se denomina "subconjunto c.1".

Se pone de manifiesto que los subconjuntos como se definen en a.) y b.) dentro de esta sección "Realizaciones adicionales según la invención / subconjunto de los aspectos 1 – 17 y las realizaciones de la matriz 0 o de la matriz I" se corresponden con las realizaciones de los aspectos 1 – 17 y de la matriz 0, matriz I respectivamente, donde el alcance de las definiciones específicas se ha cambiado. En el caso en que estos cambios son limitaciones, se pueden considerar las nuevas definiciones para incluir condiciones. Por tanto estas realizaciones se consideran solamente como "subconjuntos" de los aspectos 1 – 17 y las realizaciones de la matriz 0 o de la matriz I respectivamente.

Cada realización de la fórmula general I definida por los aspectos 1 – 18 y cualquiera de los elementos de la matriz 0, matriz I, o cada realización definida por los subconjuntos anteriores a.), b.) o c.) se considera un aspecto independiente y separable de la invención, esto es, un aspecto individual de la invención.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES UTILIZADOS

A los términos no definidos específicamente en esta memoria se les deben dar los significados que les daría una persona experta en la técnica a la vista de la descripción y del contexto. Los ejemplos incluyen los sustituyentes específicos o átomos que están presentes con sus códigos de 1 o 2 letras, como H para hidrógeno, N para nitrógeno, C para carbono, O para oxígeno, S para azufre y similares. Opcionalmente pero no obligatoriamente la letra va seguida por un guión para indicar un enlace. Tal como se utilizan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo siguiendo al grupo, por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un grupo alquilo o radical alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el grupo mencionado en último lugar es el punto de fijación del radical, por ejemplo "tioalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula HS-alquil-. Si el término de un sustituyente empieza o termina con un signo menos o con un guión, esto es, -, este signo indica el punto de unión como en el ejemplo mencionado antes HS-alquil-, en el que el "alquil" está unido

al grupo del que el HS-alquil- es un sustituyente. A menos que se especifique de otro modo más adelante, las definiciones convencionales de los términos, control y valencias atómicas estables convencionales, se presumen y se establecen en todas las fórmulas y grupos.

En general, se proponen todas "**las formas tautoméricas y formas isoméricas y mezclas**", ya sean isómeros geométricos o isómeros ópticos individuales o mezclas racémicas o no racémicas de isómeros, de una estructura o compuesto químico, a menos que en el nombre o estructura del compuesto se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica.

El término "**sustituido**" tal como se utiliza en esta memoria explícita o implícitamente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos sobre el átomo designado están reemplazados con un miembro del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. En el caso en que un sustituyente se une mediante un doble enlace, p. ej. un sustituyente oxo, dicho sustituyente reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo designado. La sustitución producirá un compuesto estable. "Estable" en este contexto significa preferiblemente un compuesto que desde un punto de vista farmacéutico es química y físicamente suficientemente estable para ser utilizado como un ingrediente farmacéutico activo de una composición farmacéutica.

Si un sustituyente no está definido, será hidrógeno.

Por el término "**opcionalmente sustituido**" se indica que el grupo correspondiente está sustituido o no lo está. Por consiguiente, en cada ocasión en que se utiliza este término, la variación no sustituida es un aspecto más acusado de la invención, esto es, preferiblemente no hay tales sustituyentes opcionales.

La frase "**farmacéuticamente aceptable**" se emplea en esta memoria para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, basándose en el buen criterio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas, ni ningún otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se utiliza en esta memoria, "**sales farmacéuticamente aceptables**" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácidos o bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, sales de ácidos

minerales u orgánicos de restos de carácter básico, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos de carácter ácido, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental, formadas por ejemplo a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales de este tipo incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido oxálico, ácido isotiónico, y similares. Como los compuestos de la presente invención pueden tener tanto grupos ácidos como grupos básicos, estos compuestos pueden estar presentes por tanto también como sales internas.

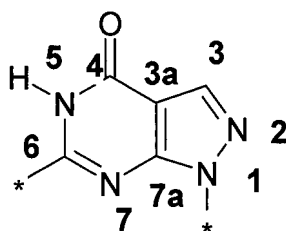
Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Se consideran "**profármacos**" los compuestos que liberan un fármaco parental activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco es administrado a un mamífero. Los profármacos según la presente invención se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal modo que estas modificaciones se transforman después en los grupos funcionales originales en condiciones fisiológicas. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco de la presente invención a un mamífero, se transforma después para liberar dicho grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a ellos, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de la presente invención.

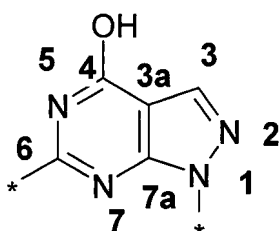
Los “**metabolitos**” se consideran como derivados de los compuestos según la presente invención que se forman *in vivo*. Son metabolitos activos los metabolitos que producen un efecto farmacológico. Se deberá apreciar que los metabolitos de los compuestos según las actuales invenciones corresponden también a la presente invención, en particular los metabolitos activos.

Algunos de los compuestos pueden formar “**solvatos**”. Para los fines de la invención, el término “solvatos” se refiere a aquellas formas de los compuestos que forman, en estado sólido o líquido, un complejo por coordinación con las moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que tiene lugar la coordinación con agua. Según la presente invención, el término se usa preferiblemente para los solvatos sólidos, tales como los solvatos amorfos o más preferiblemente cristalinos.

“**Scaffold**”: El scaffold (estructura química) de los compuestos según la presente invención se representa por el siguiente núcleo estructural, cuya numeración se indica en **negrita**:



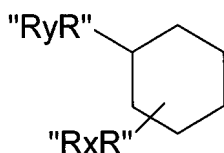
Será evidente para las personas expertas en la técnica, que esta estructura química se puede describir por su forma tautomérica “enol”



En el contexto de la presente invención ambas representaciones estructurales del scaffold se deben considerar objeto de la presente invención, incluso cuando se presenta sólo uno de los dos representantes. Se cree que para la mayoría de los compuestos en condiciones ambientales y en condiciones que son condiciones relevantes para una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, el

equilibrio de las formas tautómeras está en el lado de la representación de la pirazolopirimidin-4-ona. Por tanto, todas las realizaciones se presentan como derivados de pirazolopirimidin-4-ona o más precisamente como derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

“Enlaces”: Si dentro de una fórmula química de un sistema de anillos o de un grupo definido, un sustituyente está directamente ligado a un átomo o a un grupo tipo “RyR” en la fórmula que sigue, esto significa que el sustituyente está unido solamente al átomo correspondiente. Sin embargo, si a partir de otro sustituyente como RxR no hay un enlace específicamente ligado a un átomo del sistema de anillos sino dirigido hacia el centro del anillo o grupo, esto significa que este sustituyente “RxR” puede estar ligado a cualquier átomo importante del sistema de anillos/grupo a menos que se indique otra cosa.



El símbolo de enlace “-” (= signo menos) o el símbolo “- *” (= signo menos seguido por un asterisco) significa el enlace mediante el cual un sustituyente se une a la correspondiente parte restante de la molécula/estructura. En los casos en que el signo menos no parece estar suficientemente claro, se añade un asterisco al símbolo del enlace “-” con el fin de determinar el punto de unión de dicho enlace con la correspondiente parte principal de la molécula/estructura.

En general, el enlace a uno de los grupos heterocicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo definidos aquí, se puede efectuar mediante un átomo de C u opcionalmente mediante un átomo de N.

El término **“arilo”** usado en esta solicitud indica un grupo fenilo, bifenilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo o naftilo, preferiblemente indica un grupo fenilo o naftilo, más preferiblemente un grupo fenilo. Esta definición se aplica al uso de **“arilo”** en cualquier contexto dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término **“alquilo C_{1-n}”** indica un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C, en el que n es un número seleccionado del grupo de

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, preferiblemente del grupo de 2, 3, 4, 5, o 6, más preferiblemente del grupo de 2, 3, o 4. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo etc. Como se pone de manifiesto en el contexto, dicho grupo **alquilo C_{1-n}** puede estar opcionalmente sustituido.

Esta definición se aplica al uso de "**alquilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

En los casos en que el término "**alquilo C_{1-n}**" se usa en medio de otros dos grupos / sustituyentes, como por ejemplo en "**cicloalquil C_{1-n}-alquil C_{1-n}-O-**", esto significa que el resto "**alquilo C_{1-n}**" hace de puente entre los otros dos grupos. En el presente ejemplo hace de puente entre el cicloalquilo C_{1-n} y el oxígeno como en "ciclopropil-metil-oxi-". Será evidente, que en tales casos el "**alquilo C_{1-n}**" tiene el significado de un separador "**alquileo C_{1-n}**" como metileno, etileno etc. Los grupos que están separados por el puente "**alquilo C_{1-n}**" pueden estar unidos a "**alquilo C_{1-n}**" en cualquier posición del mismo. Preferiblemente el grupo del lado derecho está localizado en el extremo distal derecho del grupo alquilo y el grupo del lado izquierdo en el lado distal izquierdo del grupo alquilo. Lo mismo se aplica a otros sustituyentes.

El término "**alquenilo C_{2-n}**" indica un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y al menos un doble enlace C=C (esto es, doble enlace carbono – carbono), en el que n tiene preferiblemente un valor seleccionado del grupo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8, más preferiblemente 3, 4, 5, o 6, más preferiblemente 3 o 4. Ejemplos de tales grupos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, *iso*-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo etc. Como queda claro desde el contexto, dicho grupo **alquenilo C_{2-n}** puede estar opcionalmente sustituido.

Esta definición se aplica al uso de "**alquenilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional si no hay otra definición.

En los casos en que el término "**alquenilo C_{2-n}**" se usa en medio de otros dos grupos / sustituyentes, se aplica una definición análoga a la del alquilo C_{1-n}.

El término "**alquinilo C_{2-n}**" indica un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y al menos un grupo C≡C (esto es, un triple enlace carbono-carbono), en el que n tiene preferiblemente un valor seleccionado del grupo de 3, 4, 5,

6, 7, u 8, más preferiblemente 3, 4, 5, o 6, más preferiblemente 3 o 4. Ejemplos de tales grupos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo etc. Como queda claro desde el contexto, dicho grupo **alquinilo** C_{2-n} puede estar opcionalmente sustituido.

Esta definición se aplica al uso de "**alquinilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

En los casos en que el término "**alquinilo** C_{2-n} " se usa en medio de otros dos grupos / sustituyentes, se aplica una definición análoga a la del alquilo C_{1-n} .

El término "**cicloalquilo** C_{3-n} " indica un grupo monocíclico saturado con 3 a n átomos de C. n tiene preferiblemente un valor de 4 a 8 (= 4, 5, 6, 7, u 8), más preferiblemente 4 a 7, más preferiblemente dicho cicloalquilo C_{3-n} tiene 5 o 6 miembros. Ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. Esta definición se aplica para "**cicloalquilo**" en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término "**halógeno**" indica un átomo seleccionado entre F, Cl, Br y I.

El término "**heteroarilo**" usado en esta solicitud indica un sistema de anillos aromático heterocíclico, mono- o bicíclico que incluye dentro del propio sistema de anillos en adición a al menos un átomo de C, uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y/o S. Un sistema de anillos monocíclico consta preferiblemente de 5 a 6 miembros en el anillo, un sistema de anillos bicíclico consta preferiblemente de 8 a 10 miembros en el anillo. Se prefieren los heteroarilos con hasta 3 heteroátomos, más preferiblemente hasta 2 heteroátomos, más preferiblemente con 1 heteroátomo. El heteroátomo preferido es N. Ejemplos de tales restos son bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzo[1,4]-oxazinilo, benzoxazol-2-onilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, cromenilo, cromonilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidrobenczo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidroindolilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 2,3-dihidroisoindolilo, 6,7-dihidropirrolizinilo, dihidroquinolin-2-onilo, dihidroquinolin-4-onilo, furanilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazolilo, imidazopiridilo, imidazo[4,5-d]tiazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocromenilo, isoindoilo, isoquinolin-2-onilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolopiridilo, oxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo, 2-oxo-2,3-dihidroindolilo, 1-

oxoindanilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, piridilo (piridinilo), piridil-*N*-óxido, pirimidinilo, pirimidopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolin-4-onilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, tetrazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, tiazolilo, tieno[2,3-*d*]imidazolilo, tieno[3,2-*b*]pirrolilo, tieno[3,2-*b*]tiofenilo, tienilo, triazinilo, o triazolilo.

Los grupos heteroarilo preferidos son furanilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, y tiazolilo.

Los grupos heteroarilo más preferidos son oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, y piridilo, los más preferidos son pirazolilo y piridilo.

La definición de pirazol incluye los isómeros 1H-, 3H- y 4H-pirazol. Preferiblemente pirazolilo indica 1H-pirazolilo.

La definición de imidazol incluye los isómeros 1H-, 2H- y 4H-imidazol. Una definición preferida de imidazolilo es 1H-imidazolilo.

La definición de triazol incluye los isómeros 1H-, 3H- y 4H-[1,2,4]-triazol así como 1H-, 2H- y 4H-[1,2,3]-triazol. La definición de triazolilo incluye por tanto 1H-[1,2,4]-triazol-1-, -3- y -5-ilo, 3H-[1,2,4]-triazol-3- y -5-ilo, 4H-[1,2,4]-triazol-3-, -4- y -5-ilo, 1H-[1,2,3]-triazol-1-, -4- y -5-ilo, 2H-[1,2,3]-triazol-2-, -4- y -5-ilo así como 4H-[1,2,3]-triazol-4- y -5-ilo.

El término tetrazol incluye los isómeros 1H-, 2H- y 5H-tetrazol. La definición de tetrazolilo incluye por tanto 1H-tetrazol-1- y -5-ilo, 2H-tetrazol-2- y -5-ilo y 5H-tetrazol-5-ilo.

La definición de indol incluye los isómeros 1H- y 3H-indol. El término indolilo indica preferiblemente 1H-indol-1-ilo.

El término isoindol incluye los isómeros 1H- y 2H-isoindol.

Esta definición se aplica para “**heteroarilo**” en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término “**piridin-2-ona unida por el N**” usado en esta solicitud indica:



El término “**heterocicloalquilo**” dentro del contexto de la presente invención indica un sistema de anillos saturado de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5, 6 o 7 miembros o un sistema de anillos bicíclico de 5-12 miembros, que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionado entre N, O, y/o S. Lo preferido son 1, 2, o 3 heteroátomos.

El número preferido de átomos de carbono es 3 a 7 con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y/o S. Tales grupos heterocicloalquilo son tratados como heterocicloalquilo C₃₋₇.

Los anillos de heterocicloalquilo preferidos son saturados con 5, 6, o 7 átomos en el anillo, de los cuales 1 o 2 son heteroátomos y los restantes son átomos de C.

Siempre que se mencionan los sustituyentes heterocicloalquil C₃₋₇, las realizaciones preferidas de los mismos son ciclos de 5, 6 o 7 miembros, más preferiblemente monociclos. Ellos incluyen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos, seleccionados entre N, O, y/o S, donde se prefieren 1 o 2 de tales heteroátomos, más preferiblemente 1 de tales heteroátomos.

Los ejemplos preferidos de heterocicloalquilo incluyen los grupos morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, dioxanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirrolinilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, azetidino, 1,3-diazaciclohexanilo o pirazolidinilo.

Esta definición se aplica para “**heterocicloalquilo**” en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición específica adicional.

El término “**heterociclilo**” se usa específicamente para definir el grupo Hc en la fórmula I y en las fórmulas que se derivan de la misma y por tanto se utilizará independientemente de la definición de “heterocicloalquilo”. Sin embargo, las definiciones para “heterocicloalquilo” deben estar comprendidas dentro de la definición de “heterociclilo”. Hc es un grupo que es o al menos comprende un grupo heterocicloalquilo no aromático que se une a la estructura química (scaffold).

Dentro del contexto de la presente invención y como se usa en esta memoria, específicamente dentro del contexto de Hc, “**heterociclilo**” significa un sistema de anillos no aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico, donde los miembros del anillo

son átomos de carbono y al menos uno, preferiblemente uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno, o azufre, formando el azufre parte del grupo $-S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2. Tal sistema de anillos puede tener además un puente. Dichos sistemas se denominan también sistema de anillos heteromonocíclicos, heterobicíclicos, o heterotricíclicos dentro del presente contexto.

Este grupo heterociclilo puede ser saturado o parcialmente insaturado, y en los sistemas con más de un sistema de anillos, al menos uno de ellos no es aromático. Éste, al menos un sistema de anillos no aromático, comprende dicho al menos un, heteroátomo.

Este grupo heterociclilo puede estar unido a la estructura química (scaffold) de más de una manera. Si no se especifica ninguna disposición particular de enlace, entonces se intentan todas las posibles disposiciones. Por ejemplo, el término "tetrahidropiranilo" incluye 2-, 3-, o 4- tetrahidropiranilo y similares. En los casos con más de un sistema de anillos, el enlace a la estructura química es mediante al menos un átomo del anillo del sistema de anillos no aromático que comprende al menos un heteroátomo. Preferiblemente este grupo heterociclilo se une a la estructura química mediante un átomo de nitrógeno o uno de los átomos de carbono saturados en dicho sistema de anillos. Más preferiblemente se une a la estructura química mediante un átomo de carbono del sistema de anillos heterocíclico no aromático.

Dicho grupo heterociclilo puede estar condensado, anillado respectivamente, con un cicloalquilo, otro grupo heterocíclico, un sistema de anillos aromático, tal como fenilo o puede formar parte de un sistema espirocíclico. En un sistema condensado o anillado, los dos sistemas de anillos comparten un enlace entre dos átomos adyacentes del anillo. En la variación espiro, los dos sistemas de anillos tienen en común un átomo del anillo.

Los sistemas de anillos monoheterocíclicos dentro de esta definición son sistemas de anillos monocíclicos no aromáticos, en los que al menos uno, preferiblemente uno a tres, de los átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre, formando el azufre parte del grupo $-S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2, comprenden preferiblemente 4 a 8 átomos en el anillo. Dentro de este contexto son preferidos los anillos heterocíclicos, saturados o al menos parcialmente insaturados, de 5, 6 o 7 miembros

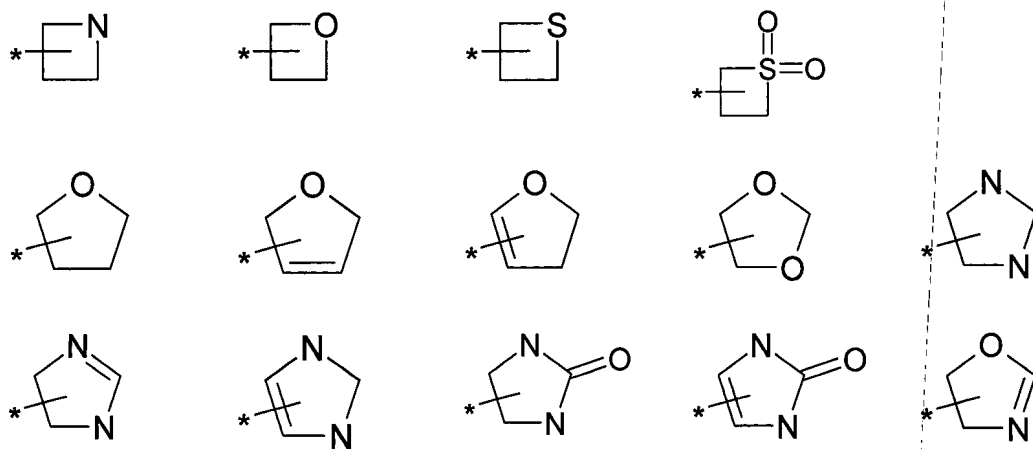
Los sistemas de anillos heterobícíclicos dentro de esta definición son sistemas de anillos bícíclicos en los que al menos uno, preferiblemente uno a tres, de los átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre, formando el azufre parte del grupo $-S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2; el sistema de anillos tiene al menos un anillo no aromático, que comprende dicho al menos un heteroátomo, y el sistema de anillos bícíclico comprende preferiblemente 7 a 12 átomos en el anillo. Dentro de este contexto son preferidos los anillos heterocíclicos, saturados o al menos parcialmente insaturados, de 8, 9 o 10 miembros

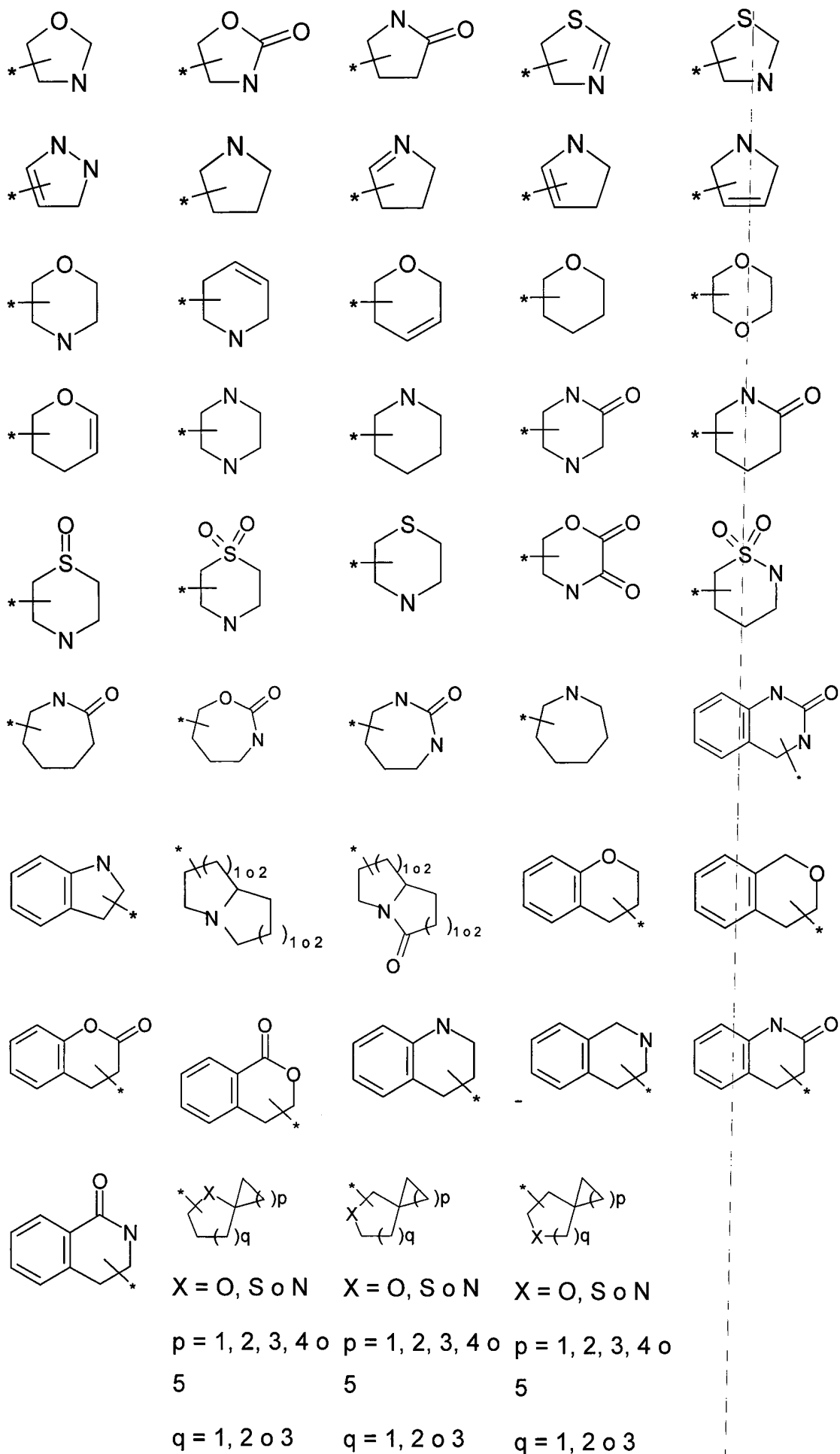
Los sistemas de anillos heterotricíclicos dentro de esta definición son sistemas de anillos tricíclicos de monociclos anillados, en los que al menos uno, preferiblemente uno a tres, de los átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre, formando el azufre parte del grupo $-S(O)_r$ - siendo r 0, 1 o 2; el sistema de anillos tiene al menos un anillo no aromático, que comprende dicho al menos un heteroátomo, y el sistema de anillos tricíclico comprende preferiblemente 7 a 14 átomos en el anillo.

Por el término sistema espirocíclico como se menciona dentro de esta definición, se indican preferiblemente anillos espirocíclicos de 5-10 miembros, que pueden contener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Tales sistemas pueden estar opcionalmente anillados con un sistema de anillo aromático tal como fenilo.

El orden de preferencia de los sistemas de anillos heterocíclicos es: los sistemas de anillos monocíclicos son más preferidos que los sistemas de anillos bícíclicos, que son más preferidos que los tricíclicos.

Ejemplos de tales grupos heterocíclicos Hc según la presente invención son los siguientes grupos:



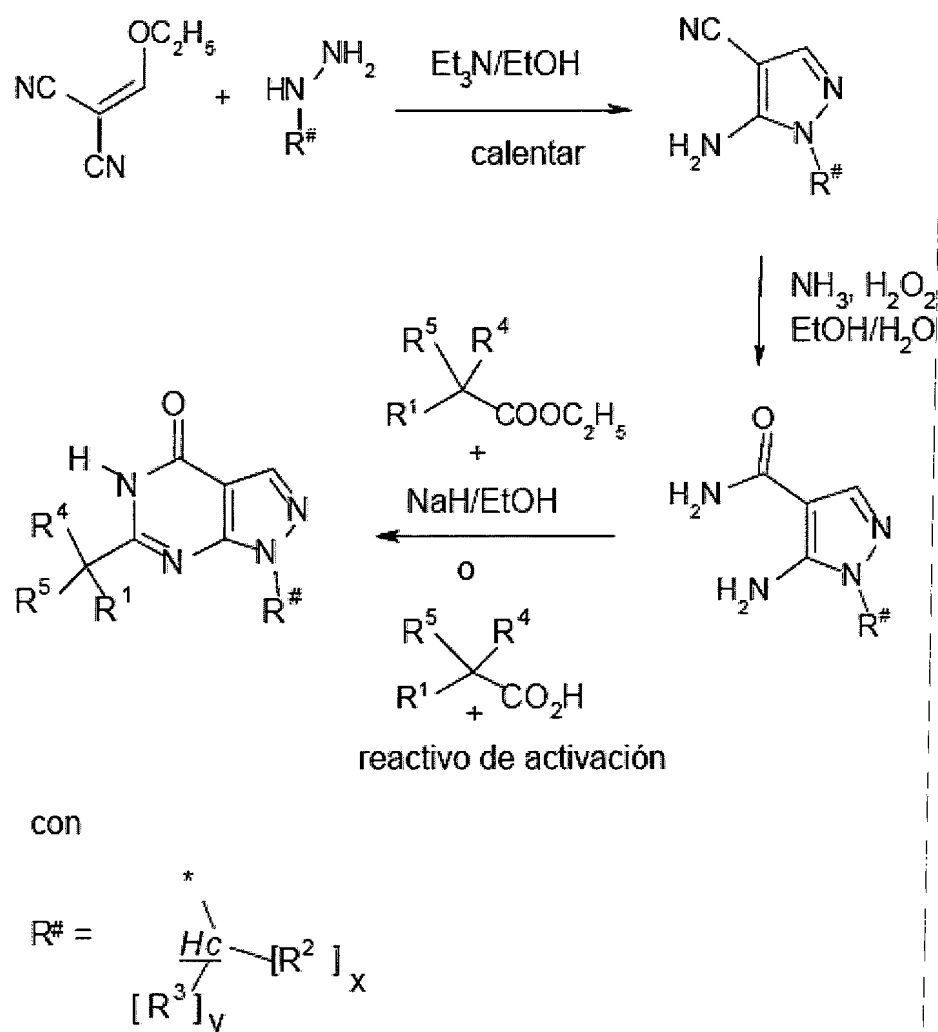


La definición anterior se aplica para “heterociclilo” en cualquier contexto razonable dentro de la presente descripción en ausencia de una definición adicional.

El término “oxo” indica un átomo de oxígeno como sustituyente que se enlaza mediante un doble enlace, preferiblemente se enlaza a un átomo de C. En el caso en que oxo se usa como un sustituyente, oxo reemplaza a dos átomos de hidrógeno del correspondiente átomo del compuesto no sustituido.

Los siguientes esquemas ilustran un procedimiento para fabricar los compuestos de la presente invención, a modo de ejemplo:

Esquema 1

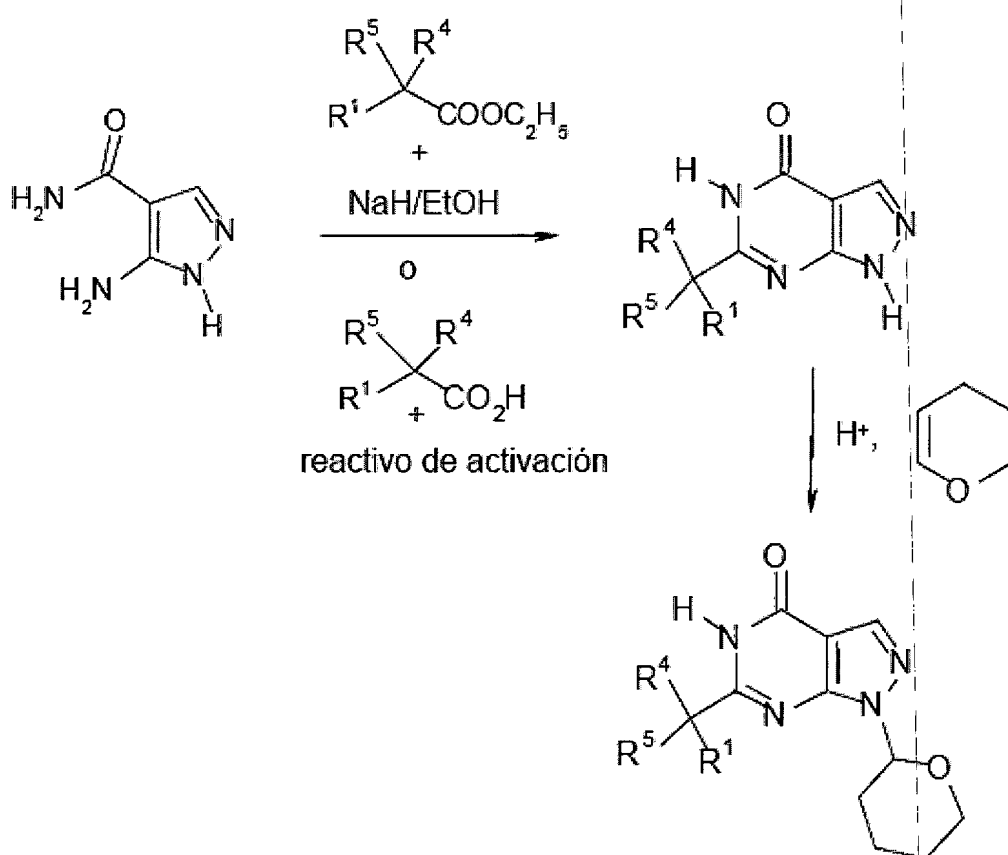


Esquema 1: En una primera etapa se condensa 2-etoximetilen-malononitrilo con hidrazinas monosustituidas calentando en un disolvente apropiado tal como etanol en presencia de una base (p. ej. trietilamina) para formar 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilos. Estos compuestos se convierten en una segunda etapa en las correspondientes amidas, p. ej. por tratamiento de una solución etanólica con amoníaco

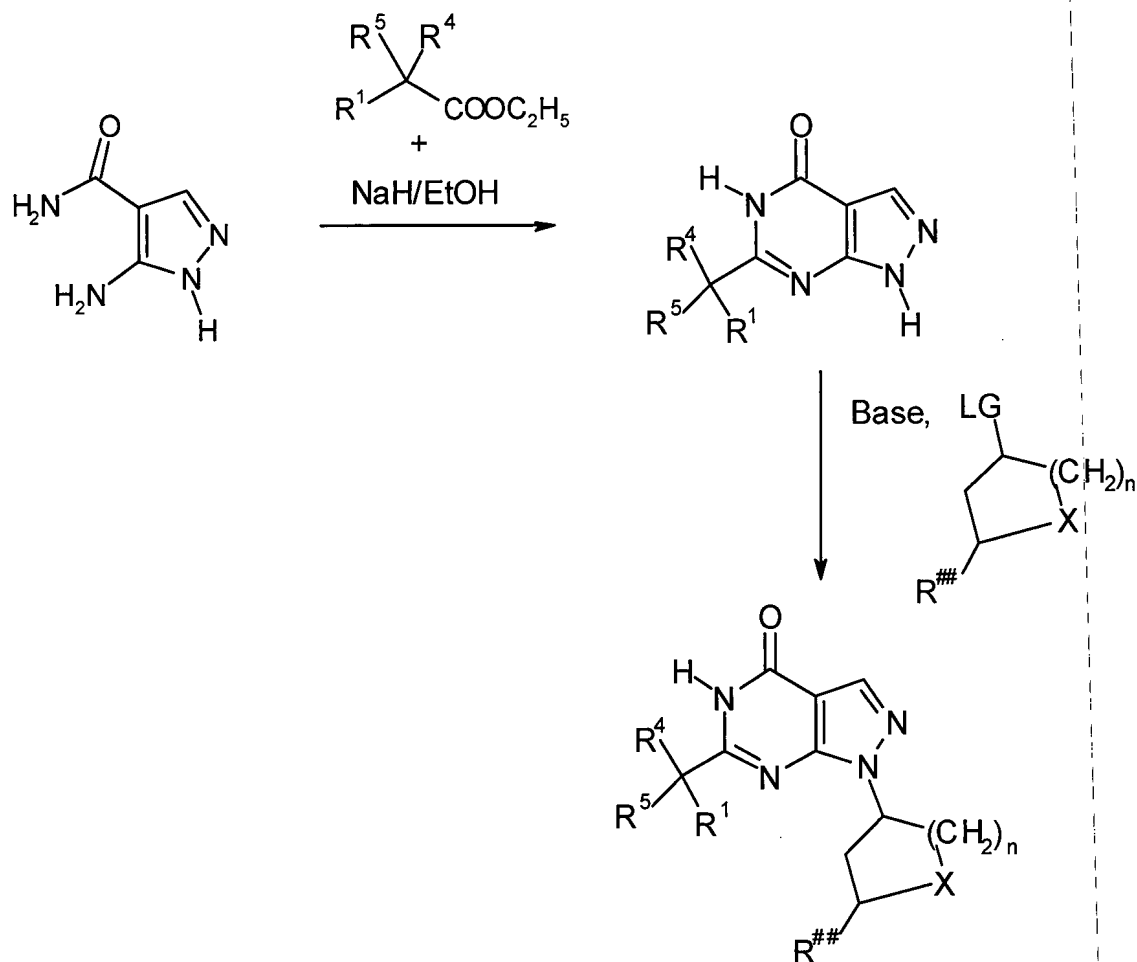
(al 25 % en agua) y peróxido de hidrógeno (al 35 % en agua). En una tercera etapa, calentando con ésteres carboxílicos en condiciones básicas (p. ej. hidruro de sodio en etanol) o ácidos carboxílicos con un reactivo de activación (p. ej. ácido polifosfórico) se llega a las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como productos finales [véase, por ejemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff].

Los esquemas 2 y 3 ilustran métodos alternativos para preparar los compuestos finales: en estos ejemplos de métodos de fabricación las amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico se condensan en una primera etapa con un derivado de éster apropiado seguido en una segunda etapa por alquilación con electrófilos adecuados.

Esquema 2



Esquema 3



X = O, NH, NR², S, SO o SO₂

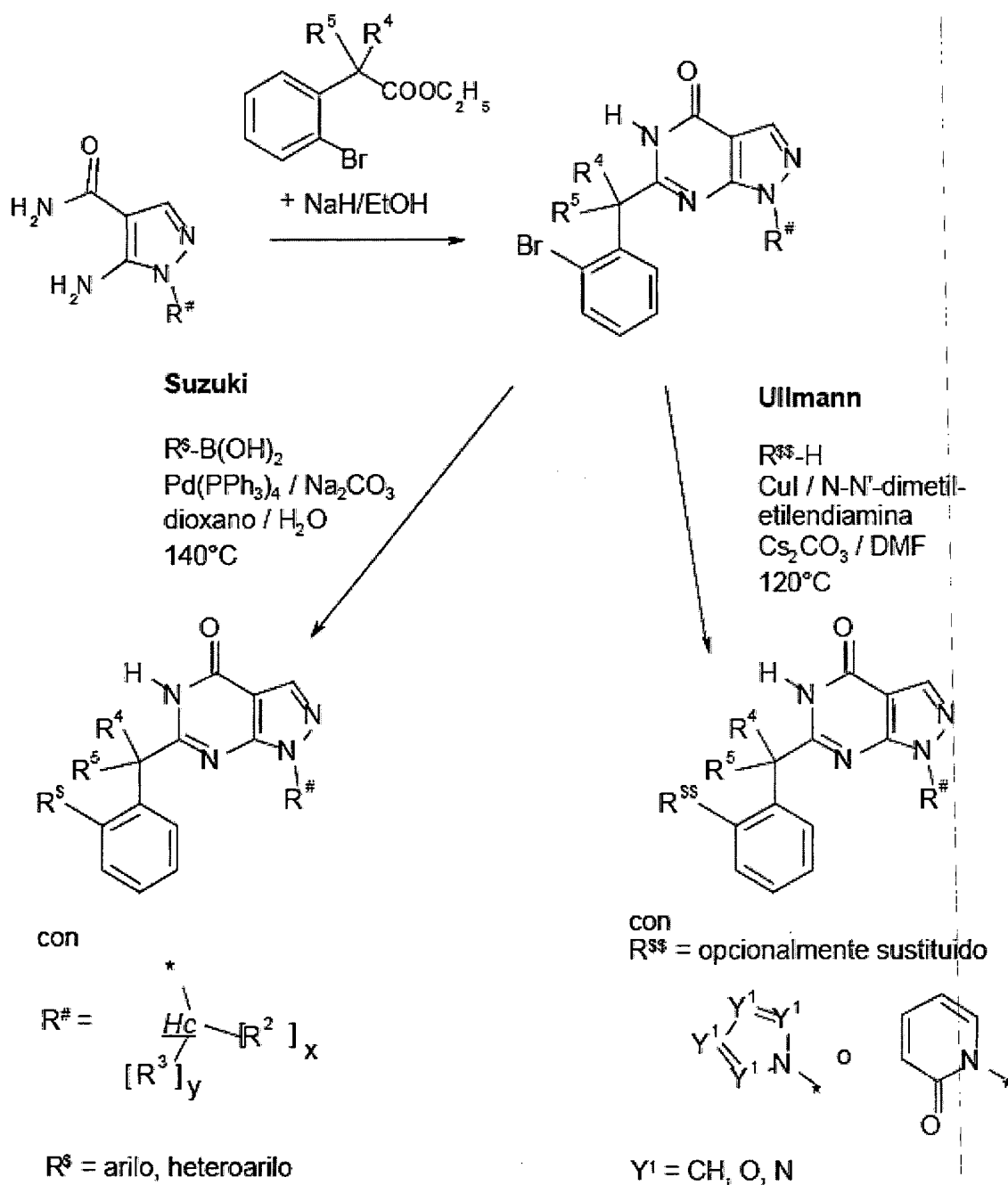
R^{##} = R² o R³

LG = Br-, Cl-, I-, CH₃-SO₂-O-, p-toluenosulfonil-

n = 1,2

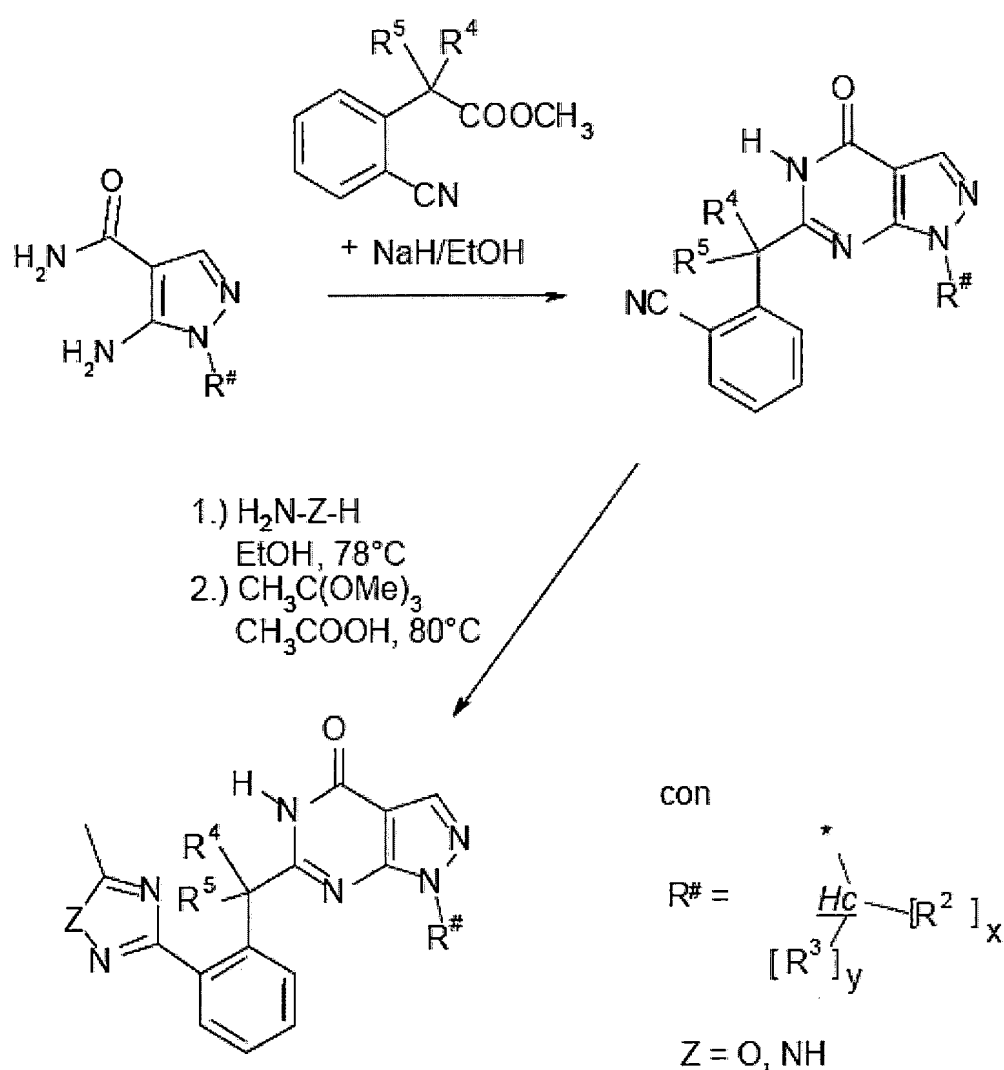
El Esquema 4 ilustra métodos alternativos para preparar los compuestos finales: en los ejemplos de métodos de fabricación las amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico se condensan en una primera etapa con derivados de éster de ácido (2-bromo-fenil)-acético seguido en una segunda etapa por sustitución del átomo de bromo por un residuo aromático o heteroaromático, p. ej. utilizando las condiciones de reacción tipo Suzuki o Ullmann.

Esquema 4



El Esquema 5 ilustra un método alternativo para preparar los compuestos finales: en los ejemplos del método de fabricación las amidas del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico se condensan en una primera etapa con derivados de éster de ácido (2-ciano-fenil)-acético seguido en una segunda etapa por transformación del grupo nitrilo en un grupo heteroaromático de 5 miembros.

Esquema 5

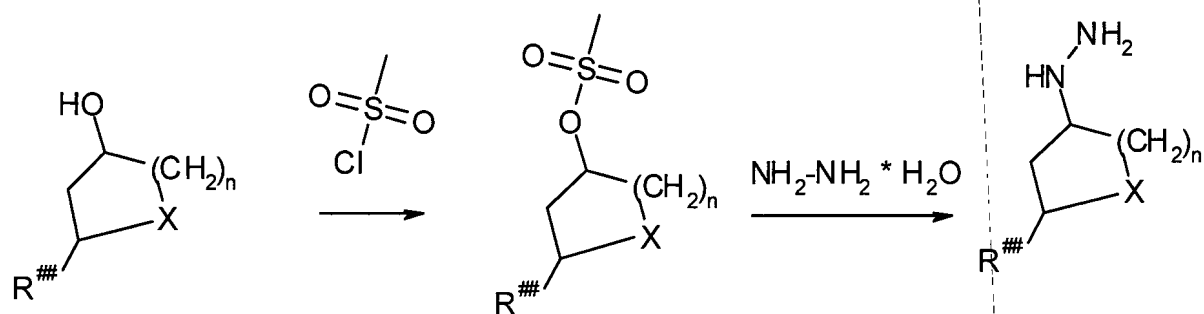


Se conocen en la técnica otros procedimientos alternativos para preparar pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas y se pueden emplear a su vez para sintetizar los compuestos de la invención (véase, por ejemplo: P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 189, 1620ff.).

Los derivados de hidrazina mono-sustituídos, que se usan en la etapa 1 del esquema 1 se pueden preparar o por desplazamiento nucleófilo en el correspondiente derivado mesilato (esquema 6) o por reducción del intermedio hidrazona como se representa en el esquema 7 [véase, por ejemplo, J.W. Timberlake *et al.*, "Chemistry of Hydrazo-, Azo-, and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Chapter 4; S. C. Hung *et al.*, *Journal of organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414].

122

Esquema 6

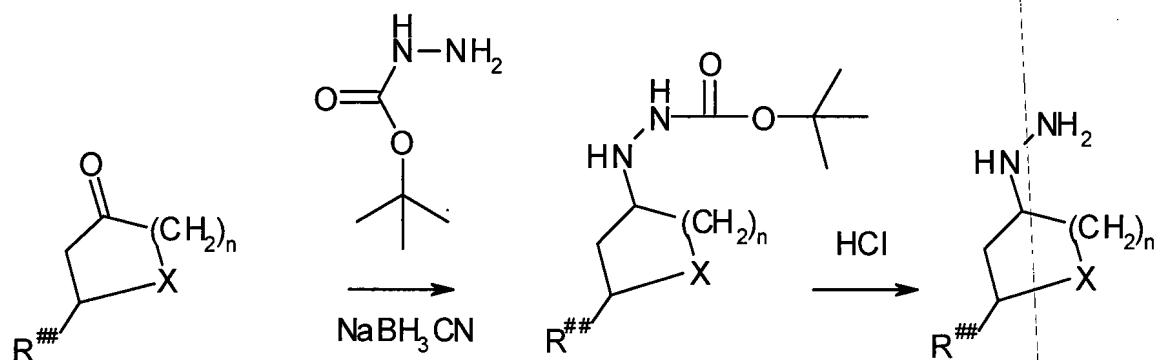


$X = O, NH, NR^2, S, SO \text{ o } SO_2$

$R^{\# \#} = R^2 \text{ o } R^3$

$n = 1, 2$

Esquema 7



$X = O, NH, NR^2, S, SO \text{ o } SO_2$

$R^{\# \#} = R^2 \text{ o } R^3$

$n = 1, 2$

Se puede encontrar también información adicional en el documento WO04099210 (en particular en la página 9, último párrafo de la página 14, línea 8, incorporado como referencia).

Los compuestos de la invención presentan una valiosa gama de efectos farmacológicos que podrían no haber sido previstos. Se caracterizan, en particular, por la inhibición de la PDE9A.

Preferiblemente los compuestos según la presente invención presentan un perfil de alta selectividad para la inhibición o modulación de miembros específicos dentro de la

familia de las PDE9 u otras familias PDE, con una clara preferencia (selectividad) hacia la inhibición de la PDE9A.

Los compuestos de la presente invención se supone que presentan un perfil de seguridad favorable.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

La presente invención se refiere a compuestos que se consideran inhibidores eficaces y selectivos de la fosfodiesterasa 9A y que se pueden utilizar para el desarrollo de medicamentos. Dichos medicamentos se usarán, preferiblemente, para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición de la PDE9A puede generar un efecto terapéutico, profiláctico o modificador de la enfermedad. Preferiblemente, los medicamentos se usarán para mejorar la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria, como los que tienen lugar en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados con el envejecimiento, pérdidas de memoria asociadas con el envejecimiento, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, ictus, demencia que aparece después de un ictus (demencia post-ictus), demencia post-traumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento de una enfermedad que es accesible por modulación de la PDE9A, en particular trastornos del sueño como insomnio o narcolepsia, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus incluyendo diabetes tipo 1 o tipo 2, hiperglucemia, dislipidemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

Por tanto el aspecto médico de la presente invención se puede resumir en que se considera que un compuesto según una cualquiera de las realizaciones prototipo de la invención como se indica aquí, en particular la realización según la fórmula I como se define para cada uno de los aspectos 1 – 17, cada uno de los elementos/realizaciones

124

de la matriz 0 o de la matriz I o un compuesto seleccionado del grupo de los ejemplos de los compuestos finales (véase el aspecto 18 o el capítulo de Realizaciones ilustrativas) se usa como un medicamento.

Dicho medicamento preferiblemente es para el tratamiento de una enfermedad del SNC.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad del SNC, cuyo tratamiento es accesible mediante la inhibición de la PDE9.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que es accesible mediante la inhibición de la PDE9.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento, alivio y / o prevención del deterioro cognitivo que está relacionado con la percepción, concentración, cognición, aprendizaje o memoria.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento, alivio y / o prevención del deterioro cognitivo que está relacionado con los deterioros de aprendizaje y memoria asociados con el envejecimiento, pérdidas de memoria asociadas con el envejecimiento, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, ictus, demencia que aparece después de un ictus (demencia post-ictus), demencia post-traumática, deterioros de la concentración general, deterioros de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales, incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En un uso alternativo, el medicamento es para el tratamiento de trastornos del sueño, trastorno bipolar, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, hiperglucemia, dislipidemia, deterioro de la tolerancia a la glucosa, o una enfermedad de los testículos, cerebro, intestino delgado, músculo esquelético, corazón, pulmón, timo o bazo.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los medicamentos para administración comprenden un compuesto según la presente invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que si el medicamento se aplica mediante el régimen apropiado adaptado a la condición del paciente, la cantidad de dicho compuesto de la fórmula (I) será suficiente para tratar, prevenir o desacelerar de un modo eficaz la progresión de la correspondiente enfermedad, o de otra manera para aliviar el estado de un paciente que padece dicha enfermedad. Puede ocurrir que la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una monoterapia difiera de la "cantidad terapéuticamente eficaz" en una terapia combinada con otro medicamento.

El intervalo de dosis de los compuestos de la fórmula general (I) aplicable al día es usualmente de 0,1 a 5000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, preferiblemente de 2 a 500 mg, más preferiblemente de 5 a 250 mg y lo más preferiblemente de 10 a 100 mg. Una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo un comprimido) contiene preferiblemente entre 2 y 250 mg, particularmente preferiblemente entre 10 y 100 mg de los compuestos según la invención.

La cantidad farmacéuticamente eficaz o dosis terapéutica real dependerá naturalmente de factores conocidos por los expertos en la técnica tales como la edad, peso, sexo u otra condición del paciente, la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y similares.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular etc.), intranasal, sublingual, inhalante, intratecal, tópica o rectal. Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos según la presente invención incluyen por ejemplo, parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, pelets, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizaciones y similares. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de 0,05 a 90 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso de la composición en su totalidad. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la sustancia o sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, con disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, con aglutinantes tales como almidón o gelatina, con lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o con agentes para retardar la

liberación, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden comprender también varias capas.

Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos recubiertos, recubriendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir la liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en una serie de capas. Similarmente, el recubrimiento del comprimido puede consistir en una serie de capas para conseguir la liberación retardada, posiblemente usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de las mismas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, p. ej. un saborizante tal como vainillina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se preparan de la manera usual, p. ej. con la adición de agentes isotónicos, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizantes, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, usando opcionalmente emulsionantes y/o dispersantes, mientras que si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente disolventes orgánicos como solubilizantes o adyuvantes de disolución, y las soluciones se pueden transferir a viales o ampollas para inyección o a frascos de perfusión.

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas se pueden preparar por ejemplo, mezclando las sustancias activas con vehículos inertes tales como lactosa o sorbitol y llenándolas en cápsulas de gelatina.

Se pueden preparar supositorios adecuados, por ejemplo mezclando con vehículos proporcionados para este propósito, tales como grasas neutras o polietilenglicol o los derivados de los mismos.

Los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como parafinas (p. ej. fracciones del

petróleo), aceites vegetales (p. ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (p. ej. etanol o glicerol), vehículos, tales como, p. ej. polvos minerales naturales (p. ej. caolines, arcillas, talco, greda), polvos minerales sintéticos (p. ej. ácido silícico y silicatos altamente dispersados), azúcares (p. ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (p. ej. lignina, licor de sulfito agotado, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p. ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

Para uso oral, los comprimidos pueden contener, obviamente, además de los vehículos especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de dicalcio junto con diferentes sustancias adicionales tales como almidón, preferiblemente almidón de patata, gelatina y similares. Para producir los comprimidos también se pueden utilizar lubricantes, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con diferentes potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

La dosificación de los compuestos según la invención depende, naturalmente, en gran medida del método de administración y de la afección que se esté tratando. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la fórmula (I) se caracterizan por una alta potencia, incluso a dosis en el intervalo de microgramos. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar también eficazmente por encima del intervalo de microgramos. Entonces, la dosificación puede estar en el intervalo de gramos, por ejemplo.

COMBINACIONES CON OTRAS SUSTANCIAS ACTIVAS

En otro aspecto la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas mencionadas antes, como tales, que se caracterizan porque contienen un compuesto según la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una combinación de cada uno de los compuestos de la presente invención, preferiblemente al menos un compuesto según la presente invención con otro compuesto seleccionado del grupo de, por ejemplo, inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de la agregación amiloide tal como p. ej., alzhemed; sustancias neuroprotectoras y/o modificadoras de la enfermedad que actúan directa o indirectamente; anti-oxidantes, tales como p. ej., vitamina E, ginko biloba o ginkolide; sustancias antiinflamatorias, tales como p. ej., los inhibidores de la Cox, los NSAID que tienen adicional o exclusivamente propiedades reductoras de A β ; inhibidores de la

128

HMG-CoA reductasa, tales como estatinas; inhibidores de la acetilcolina-esterasa, tales como donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas del receptor NMDA tales como p. ej., memantina; agonistas del receptor AMPA; moduladores positivos del receptor AMPA, AMPcinas - inhibidores de la recaptación del receptor de monoamina; sustancias que modulan la concentración o liberación de neurotransmisores; sustancias que inducen la secreción de la hormona del crecimiento tales como ibutamoren-mesilato y capromorelina; antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como minociclina o rifampicina; inhibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 y / o PDE10, agonistas inversos del receptor GABAA; antagonistas del receptor GABAA; agonistas o agonistas parciales del receptor nicotínico; agonistas o agonistas parciales del receptor alfa4beta2-nicotínico; agonistas o agonistas parciales del receptor alfa7-nicotínico; antagonistas de receptor de histamina H3; agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT4; antagonistas del receptor 5-HT6; antagonistas del receptor adrenérgico alfa-2, antagonistas del calcio; agonistas o moduladores positivos del receptor muscarínico M1; antagonistas del receptor muscarínico M2; antagonistas del receptor muscarínico M4; moduladores positivos del receptor 5 de glutamato metabotrópico; antagonistas del receptor 2 de glutamato metabotrópico, y otras sustancias que modulan receptores o enzimas de tal modo que la eficacia y/o seguridad de los compuestos según la invención se aumenta y/o los efectos secundarios no deseados se reducen.

Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen una o más sustancias activas, preferiblemente una, que se selecciona de los compuestos según la invención y/o las sales correspondientes, así como una o más sustancias activas, preferiblemente una, seleccionada entre alzhemed, vitamina E, ginkgolide, donepezilo, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, ibutamoren-mesilato, capromorelina, minociclina y/o rifampicina, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

Los compuestos según la invención se pueden usar también en combinación con inmunoterapias tales como p. ej., inmunización activa con Abeta o partes del mismo o inmunización pasiva con anticuerpos humanizados anti-Abeta o fragmentos de anticuerpos o nanocuerpos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente.

Las combinaciones según la presente invención se pueden proporcionar simultáneamente en una y la misma forma farmacéutica, esto es en forma de una preparación de combinación, por ejemplo, se pueden incorporar los dos componentes en un comprimido, p. ej., en diferentes capas de dicho comprimido. La combinación se puede proporcionar también por separado, en forma de una combinación libre, esto es,

los compuestos de la presente invención se proporcionan en una forma farmacéutica y uno o más de los compañeros de combinación mencionados antes se proporcionan en otra forma farmacéutica. Estas dos formas farmacéuticas pueden ser las mismas formas farmacéuticas, por ejemplo, una co-administración de dos comprimidos, uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y uno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compañero de combinación mencionado antes. También es posible combinar diferentes formas de administración, si se desea. Se puede proporcionar cualquier tipo adecuado de formas de administración.

El compuesto según la invención, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en combinación con otra sustancia activa se puede usar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; si se administran en tiempos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente sucesivamente dentro de un periodo de tiempo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

Las formas farmacéuticas o formas de administración no están limitadas, en el marco de la presente invención se puede usar cualquier forma farmacéutica adecuada. A título de ejemplo, las formas farmacéuticas se pueden seleccionar de preparaciones sólidas tales como parches, comprimidos, cápsulas, píldoras, pelets, grageas, polvos, comprimidos para chupar, supositorios, preparaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, gotas, jarabes, elixires, o preparaciones gaseosas tales como aerosoles, pulverizaciones y similares.

Las formas farmacéuticas se formulan de forma ventajosa en formas farmacéuticas unitarias, siendo adaptada cada forma farmacéutica unitaria para suministrar una única dosis de cada componente activo que está presente. Los ingredientes se seleccionan en consecuencia dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica.

La dosificación para los compañeros de combinación mencionados anteriormente es convenientemente 1/5 de la dosis más baja recomendada normalmente, hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

Las formas farmacéuticas se administran al paciente por ejemplo 1, 2, 3, o 4 veces al día dependiendo de la naturaleza de la formulación. En el caso de formulaciones de liberación retardada o prolongada u otras formulaciones farmacéuticas, la administración se puede realizar de forma diferente (p. ej., una vez a la semana o al

mes, etc.). Se prefiere que los compuestos de la invención se administren en tres o menos veces, más preferiblemente una o dos veces al día.

EJEMPLOS

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las siguientes formulaciones farmacéuticas pueden ilustrar la presente invención sin limitar su alcance:

A continuación se describen algunos ejemplos de formulaciones en los cuales la expresión "sustancia activa" indica uno o más compuestos según la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones mencionadas antes con una o más de otras sustancias activas, la expresión "sustancia activa" incluye también las sustancias activas adicionales.

Ejemplo A

Comprimidos que contienen 100 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Diámetro: 10 mm, biplano, con facetas en ambos lados y una ranura en un lado.

Ejemplo B

Comprimidos que contienen 150 mg de sustancia activa

Composición:

1 comprimido contiene:

sustancia activa	150,0 mg
------------------	----------

lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
sílice coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg
Diámetro:	10 mm, plano

Ejemplo C

Cápsulas de gelatina dura que contienen 150 mg de sustancia activa

1 cápsula contiene:

sustancia activa	150,0 mg
almidón de maíz (desechado)	aprox. 80,0 mg
lactosa (en polvo)	aprox. 87,0 mg
estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
	aprox. 320,0 mg

Cubierta de la cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo D

Supositorios que contienen 150 mg de sustancia activa

1 supositorio contiene:

sustancia activa	150,0 mg
polietilenglicol 1500	550,0 mg
polietilenglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietilen-sorbitán	<u>840,0 mg</u>
	2,000,0 mg

Ejemplo E

Ampollas que contienen 10 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa 10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.
agua bidestilada c.s.p. 2,0 mL

Ejemplo F

Ampollas que contienen 50 mg de sustancia activa

Composición:

sustancia activa 50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 N c.s.
agua bidestilada c.s.p. 10,0 mL

La preparación de cualquiera de las formulaciones mencionadas anteriormente se puede efectuar siguiendo procedimientos convencionales.

ENSAYO BIOLÓGICO

Se puede demostrar el efecto *in vitro* de los compuestos de la invención con los siguientes ensayos biológicos.

Protocolo de ensayo de la PDE9A2:

El ensayo de la actividad enzimática de la PDE9A2 se llevó a cabo como un ensayo de centelleo de proximidad (SPA), en general según el protocolo del fabricante (Amersham Biosciences, producto número: TRKQ 7100).

Como fuente enzimática, se usó el lisado (PBS con Triton X-100 al 1 % enriquecido con inhibidores de proteasa, los sedimentos celulares eliminados por centrifugación a 13.000 rpm durante 30 min) de las células SF 9 que expresan la PDE9A2 humana. La cantidad de proteína total incluida en el ensayo varió dependiendo de la infección y eficacia de producción de las células SF9 y oscila entre 0,1 y 100 ng.

En general, las condiciones de ensayo fueron las siguientes:

- volumen de ensayo total: 40 microlitros
- cantidad de proteína: 0,1 – 50 ng
- concentración de sustrato (cGMP): 20 nanomolar; ~1 mCi/l
- tiempo de incubación: 60 min a temperatura ambiente
- concentración final de DMSO: 0,2 - 1 %

Los ensayos se realizaron en un formato de 384 pocillos. Los reactivos de ensayo, así como la enzima y el sustrato, se diluyeron en tampón de ensayo. El tampón de ensayo contenía Tris 50 mM, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, BSA al 0,1 %, Tween 20 al 0,05 %; el pH del tampón de ensayo se ajustó a 7,5. Se paró la reacción aplicando un inhibidor específico de la PDE9 (p. ej. los compuestos según el documento WO04099210) en exceso.

Determinación del % de inhibición:

La actividad del control positivo (menos el control negativo = fondo) se fija a 100 % y la actividad en presencia del compuesto de ensayo se expresa con relación a este 100 %. Dentro de este marco, podría ser posible una inhibición por encima del 100 % debido a la naturaleza de la variación del control positivo dentro del ensayo, sin embargo, en este caso el % de inhibición registrado ha sido ajustado al 100 %.

Determinación de la IC₅₀:

La IC₅₀ se puede calcular con GraphPadPrism u otro programa informático adecuado, fijando el control positivo como 100 y el control negativo como 0. Para el cálculo de IC₅₀, las diluciones de los compuestos de ensayo (sustratos) se tienen que seleccionar y ensayar siguiendo el protocolo mencionado antes.

Datos

En lo que sigue, los datos de % de inhibición ilustrarán que los compuestos según la presente invención son adecuados para inhibir la PDE9 y por tanto proporcionan propiedades farmacológicas útiles. Los ejemplos no son limitantes. La tabla proporciona también los valores de la IC₅₀. Los valores se presentan dentro de un intervalo nanomolar (nM), esto es, dentro del intervalo de 1 nanomolar a 100 nanomolar o dentro del intervalo de 101 nanomolar a 1200 nanomolar. El valor específico de la IC₅₀ está dentro de dicho intervalo. El número del ejemplo se refiere a los ejemplos finales como se indica en la sección **Realizaciones ilustrativas** (véase también el aspecto 18 de la invención).

Todos los datos se miden según el procedimiento descrito aquí.

Ejemplo N°	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
1	100	1 - 100
2	99	1 - 100
3	99	1 - 100
4	98	1 - 100
5	99	1 - 100
6	98	1 - 100
7	98	1 - 100
8	100	1 - 100
9	99	1 - 100
10	98	1 - 100
11	98	1 - 100
12	97	1 - 100
13	90	101 - 1200
14	96	101 - 1200
15	92	101 - 1200
16	86	101 - 1200
17	100	1 - 100
18	99	1 - 100
19	99	1 - 100
20	98	1 - 100
21	97	101 - 1200
22	98	1 - 100
23	99	1 - 100
24	86	101 - 1200
25	96	1 - 100
26	91	101 - 1200
27	99	1 - 100
28	98	1 - 100
29	96	1 - 100
30	100	1 - 100
31	98	1 - 100

Ejemplo N°	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
32	100	1 - 100
33	97	1 - 100
34	93	101 - 1200
35	100	101 - 1200
36	100	1 - 100
37	97	1 - 100
38	99	1 - 100
39	99	1 - 100
40	99	1 - 100
40-1	100	1 - 100
40-2	100	1 - 100
40-3	100	101 - 1200
40-4	92	101 - 1200
40-5	98	1 - 100
40-6	97	1 - 100
40-7	95	101 - 1200
41	92	101 - 1200
42	92	101 - 1200
43	98	1 - 100
44	99	1 - 100
45	98	1 - 100
46	100	1 - 100
47	97	1 - 100
48	96	1 - 100
49	98	1 - 100
50	97	1 - 100
51	96	1 - 100
52	100	1 - 100
53	99	1 - 100
54	97	1 - 100
55	97	1 - 100

135

Ejemplo Nº	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
56	95	1 - 100
57	100	1 - 100
58	96	1 - 100
60	97	1 - 100
61	97	1 - 100
62	95	1 - 100
63	92	101 - 1200
64	97	1 - 100
65	97	1 - 100
66	91	101 - 1200
67	95	101 - 1200
68	97	1 - 100
69	99	1 - 100
70	99	1 - 100
71	99	1 - 100
72	91	101 - 1200
73	97	1 - 100
74	95	1 - 100
75	98	1 - 100
76	98	1 - 100
77	89	101 - 1200
78	99	101 - 1200
79	99	1 - 100
80	94	1 - 100
81	78	101 - 1200
82	100	1 - 100
83	96	1 - 100
84	97	1 - 100
85	99	1 - 100
86	95	101 - 1200
87	86	101 - 1200
88	96	1 - 100

Ejemplo Nº	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
89	95	101 - 1200
90	100	1 - 100
91	99	1 - 100
92	98	1 - 100
93	97	1 - 100
94	96	101 - 1200
95	98	1 - 100
96	99	1 - 100
97	98	1 - 100
98	97	1 - 100
99	96	1 - 100
100	93	101 - 1200
101	98	1 - 100
102	100	1 - 100
103	99	1 - 100
104	95	101 - 1200
105	84	101 - 1200
106	87	101 - 1200
108	89	101 - 1200
111	88	101 - 1200
112	97	1 - 100
113	92	101 - 1200
114	89	101 - 1200
115	92	101 - 1200
116	93	101 - 1200
117	97	1 - 100
118	89	101 - 1200
119	95	1 - 100
120	95	1 - 100
121	94	101 - 1200
122	85	101 - 1200
123	91	101 - 1200

136

Ejemplo N°	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
124	95	101 - 1200
125	95	1 - 100
126	98	1 - 100
127	97	1 - 100
128	99	1 - 100
129	99	1 - 100
130	99	1 - 100
131	97	1 - 100
132	90	101 - 1200
132-1	97	1 - 100
132-2	100	1 - 100
132-3	89	101 - 1200
132-4	98	1 - 100
132-5	100	1 - 100
132-6	99	1 - 100
132-7	94	1 - 100
132-8	94	101 - 1200
132-9	95	101 - 1200
133	98	1 - 100
134	99	1 - 100
135	98	1 - 100
136	100	1 - 100
137	99	1 - 100
138	100	1 - 100
139	99	1 - 100
140	100	1 - 100
141	99	1 - 100
142	98	1 - 100
143	100	1 - 100
144	100	1 - 100
145	84	101 - 1200
146	91	101 - 1200

Ejemplo N°	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
147	99	1 - 100
147-1	86	101 - 1200
147-2	87	101 - 1200
147-3	95	1 - 100
148	86	101 - 1200
149	95	101 - 1200
150	90	101 - 1200
151	92	101 - 1200
152	93	101 - 1200
153	90	101 - 1200
154	100	1 - 100
155	100	1 - 100
156	99	1 - 100
157	97	1 - 100
158	97	1 - 100
159	100	1 - 100
160	96	1 - 100
161	95	101 - 1200
162	98	1 - 100
163	97	101 - 1200
164	98	101 - 1200
165	99	101 - 1200
166	92	101 - 1200
167	93	101 - 1200
168	90	101 - 1200
169	86	101 - 1200
170	75	101 - 1200
171	100	101 - 1200
172	100	1 - 100
173	86	101 - 1200
174	89	101 - 1200
175	88	101 - 1200

13^x

Ejemplo Nº	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
176	85	101 - 1200
177	93	101 - 1200
178	92	101 - 1200
179	91	101 - 1200
180	96	101 - 1200
181	96	1 - 100
182	100	1 - 100
183	99	1 - 100
184	97	1 - 100
185	100	1 - 100
186	97	1 - 100
187	96	1 - 100
188	96	1 - 100
189	90	101 - 1200
190	82	101 - 1200
191	92	101 - 1200
192	100	101 - 1200
193	99	101 - 1200
194	97	101 - 1200
195	88	101 - 1200
196	91	101 - 1200
197	91	101 - 1200
198	100	101 - 1200
199	88	101 - 1200
200	91	101 - 1200
201	85	101 - 1200
202	83	101 - 1200
203	84	101 - 1200
204	87	101 - 1200
205	100	1 - 100
206	82	101 - 1200
207	100	1 - 100

Ejemplo Nº	% inhibición de la PDE9A2 (a concentración 10 micromolar)	IC ₅₀ dentro del intervalo [nanomolar (nM)]
208	100	101 - 1200
209	89	101 - 1200
210	97	1 - 100
211	99	1 - 100
212	92	101 - 1200
213	86	101 - 1200
214	98	1 - 100
215	93	101 - 1200
216	96	1 - 100
217	97	101 - 1200
218	88	101 - 1200
219	100	1 - 100
220	100	1 - 100
221	100	1 - 100
222	100	1 - 100
223	100	1 - 100
224	100	1 - 100
225	100	1 - 100
226	100	1 - 100
227	100	1 - 100
228	100	1 - 100
229	99	1 - 100
230	100	1 - 100
230-1	98	1 - 100
230-2	100	1 - 100
230-3	99	1 - 100
230-4	98	101 - 1200
231	95	1 - 100
232	99	1 - 100
233	100	1 - 100
234	100	1 - 100
235	98	101 - 1200

236	93	101 - 1200
237	89	101 - 1200

Efecto *in vivo*:

El efecto *in vivo* de los compuestos de esta invención se puede ensayar en el ensayo Novel Object Recognition de acuerdo con el procedimiento de Prickaerts *et al.* (*Neuroscience*, **2002**, 113, 351-361).

Para más información sobre ensayos biológicos de los compuestos de la presente invención véase también *Neuropharmacology*, **2008**, 55, 908-918.

FABRICACIÓN QUÍMICA

Abreviaturas:

- APCI *ionización química a presión atmosférica*
- DAD *detector por red de diodos*
- DMSO *dimetilsulfóxido*
- ESI *ionización por electronebulización (en MS)*
- Ej. *ejemplo*
- Fp. *punto de fusión*
- h *horas*
- HPLC *cromatografía de líquidos de alta resolución*
- HPLC-MS *cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada con detección espectrométrica de masas*
- GC-MS *cromatografía de gases con detección espectrométrica de masas*
- MPLC *cromatografía de líquidos de media presión*
- mL *mililitro*
- µL *microlitro*
- min *minutos*
- MS *espectrometría de masas*
- racem. *racémico*
- rt *temperatura ambiente*
- R_t *tiempo de retención (en HPLC)*

A3^a

<i>Rf</i>	<i>factor de retraso (en TLC)</i>
<i>TBTU</i>	<i>Tetrafluoroborato de 2-(1 H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio</i>
<i>TFA</i>	<i>ácido trifluoroacético</i>
<i>TLC</i>	<i>cromatografía en capa fina</i>

Métodos LC-MS:

Método A

Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones LCQduo; columna: Sunryse MS-C18, 5 µm, 4,6 x 100 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 20 mM; eluyente B: acetonitrilo + formiato de amonio 20 mM; gradiente: A/B (95:5) durante 1 minuto, después a A/B (5:95) en 7 minutos durante 1,5 minutos; caudal: 0,85 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método 1

Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm; eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % de B → 0,18 min 5 % de B → 2,0 min 98 % de B → 2,2 min 98 % de B → 2,3 min 5 % de B → 2,5 min 5 % de B; caudal: 3,5 mL/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 2

Aparato MS tipo: Waters Micromass ZQ; aparato HPLC tipo: Waters Alliance 2695, detector por red de diodos Waters 2996; columna: Merck Chromolith Performance RP18e, 100 x 1 mm; eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5 % de B → 0,2 min 5 % de B → 1,6 min 98 % de B → 1,9 min 98 % de B → 2,0 min 5 % de B → 2,2 min 5 % de B; caudal: 3,5 mL/min; detección UV: 210-380 nm.

Método 1D

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Sunryse MS-C18, 5 µm, 4,6 x 100 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: acetonitrilo 90 % + 10 % de agua + formiato de amonio 10 mM; gradiente: A (100) durante 1 min, después a B (100) en 7 min durante 1 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI.

Método 1E

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Symmetry C8, 5 µm, 3 x 150 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: acetonitrilo 90 % + 10 % de H₂O + formiato de amonio 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, después a B (100) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 1E fusión

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergi Fusion-RP80A, 4 µm, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: acetonitrilo 90 % + 10 % de H₂O + formiato de amonio 10 mM; gradiente: A (100 %) durante 1,5 min, después a B (100 %) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 1E hidro

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; columna: Synergi hydro-RP80A, 4 µm, 4,60 x 100 mm; eluyente A: 90 % de agua + 10 % de acetonitrilo + formiato de amonio 10 mM; eluyente B: acetonitrilo 90 % + 10 % de H₂O + formiato de amonio 10 mM; gradiente: A (100 %) durante 1,5 min, después a B (100 %) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: APCI

Método 2F

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry-C18, 5 µm, 3 x 150 mm; eluyente A: 95 % de agua + 5 % de acetonitrilo + ácido fórmico 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo 95 % + 5 % de agua + ácido fórmico 0,1 %; gradiente: A/B (95/5) durante 1,5 min, después a A/B (5/95) en 10 min durante 1,5 min; caudal: 1 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método 2L

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, trampa de iones Finnigan LCQduo; columna: Symmetry Shield, 5 µm, 4,6 x 150 mm; eluyente A: 90

% de agua + 10 % de acetonitrilo + ácido fórmico 0,1 %; eluyente B: acetonitrilo 90 % + 10 % de agua + ácido fórmico 0,1 %; caudal: 0,85 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método Grad_C8_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), después a A/B (10:90) en 3,25 minutos durante 0,75 minutos; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI

Método Grad_C18_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Sunfire MS-C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), después a A/B (10:90) en 3,25 minutos durante 0,75 minutos; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método Grad_90_10_C8_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A (100 %), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método Grad_90_10_C18_ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole; columna: Xterra MS-C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + 0,1 % de TFA + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A (100), después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Método Grad_C8_NH4COOH

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, ZQ Quadrupole. Columna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; eluyente A: agua + formiato de amonio 5 mM + 10 % de acetonitrilo; eluyente B: acetonitrilo; gradiente: A 100 %, después a A/B (10:90) en 3,25 minutos durante 0,75 minutos; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

después a A/B (10:90) en 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detección UV: 254 nm; fuente de iones: ESI.

Métodos de HPLC quiral

Instrumento: Agilent 1100. Columna: Chiralpak AS-H Daicel, 4,6 µm, 4,6 x 250 mm;

Método quiral 1: eluyente: hexano/etanol 97/3 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm.

Método quiral 2: eluyente: hexano/etanol 98/2 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm

Método quiral 3: eluyente: hexano/etanol 80/20 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detección UV: 254 nm

Métodos de GC/MS

Método 3A

Instrumento: GC/MS Finnigan. Trace GC, MSQ quadrupole. Columna: DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: helio, caudal constante de 1 mL/min; programa de la estufa: 50 °C (mantener 1 minuto), eluyente a 100 °C en 10°C/min, a 200 °C en 20°C/min, a 300 °C en 30°C/min, detección: trace MSQ, quadrupole fuente de iones: IE intervalo de barrido: 50-450 u.

Método 3A.1

Instrumento: GC/MS Finnigan Thermo Scientific. Trace GC Ultra, DSQ II single quadrupole. Columna: DB-5MS UI, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gas portador: helio, caudal constante de 1 mL/min; programa de la estufa: 50 °C (mantener 1 minuto), eluyente a 100 °C en 10°C/min, a 200 °C en 20°C/min, a 300 °C en 30°C/min, detección: trace DSQ, single quadrupole

Calentamiento en microondas:

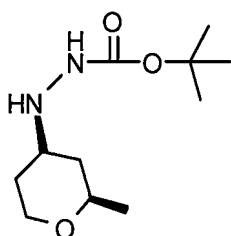
Tipos de aparatos de microondas:

- Instrumentos Discover® CEM, equipados con recipientes de 10 y 35 mL;
- Aparato de microondas tipo: Biotage Initiator Sixty.

Comentario general en relación con la presentación de las estructuras

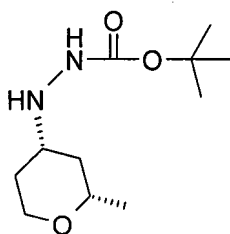
Algunos compuestos tienen uno o más centros quirales. La estructura representada no mostrará necesariamente todas las posibles realizaciones estereoquímicas del compuesto sino solamente una. Sin embargo, en tales casos se añade un término como "mezcla cis-racémica" cerca de la estructura con el fin de señalar las otras opciones estereoquímicas.

Se da un ejemplo en el Ejemplo 7D, que sigue. La fórmula estructural presentada es



Mezcla cis-racémica

El término añadido "mezcla cis-racémica" indica una segunda opción estereoquímica:



Este principio se aplica también a otras estructuras representadas.

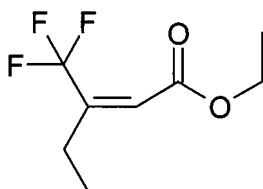
Síntesis

A continuación se describe la fabricación de compuestos como ejemplos de la presente invención. En el caso en que el procedimiento de fabricación de un compuesto específico no haya sido descrito literalmente, las personas expertas en

la técnica encontrarán una descripción de procedimientos análogos dentro de estas descripciones que pueden seguir en principio. En algunos sitios se dice, que los ejemplos se pueden preparar de manera análoga a otro ejemplo. Si se hace referencia a dicho "procedimiento análogo" las condiciones de reacción son aproximadamente las mismas, aún cuando las relaciones molares de reactivos y eductos pueden ser ajustadas. También será evidente que los materiales de partida dentro de un procedimiento descrito se pueden variar químicamente para conseguir los mismos resultados, esto es, si se describe la reacción de condensación de un éster, en la que el componente alcohólico es un grupo saliente pero no objeto del producto, este componente alcohólico puede variar sin cambios significativos del procedimiento como tal.

Compuestos de partida:

Ejemplo 1A

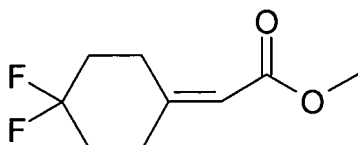


Se enfrió a 0 °C una solución de 70 g (201 mmol) de carbetoximetilentrifenilfosforano en 300 mL de éter dietílico y se añadieron 25 g (198 mmol) de 1,1,1-trifluorobutanona. Se calentó la solución a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida (700 mbar y temperatura del baño 40 °C). Se purificó el residuo por destilación a vacío (170 mbar y temperatura del baño 130 °C, fracción principal: 95-96 °C). Se obtuvieron 29 g (75 %) del producto como un aceite incoloro.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,77 min

MS (ESI pos): m/z = 196 (M+H)+

Ejemplo 1AA



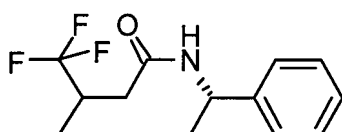
Se suspendieron 400 mg (10,0 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 10 mL de THF y se enfriaron a 4 °C. Mientras se agitaba, se añadió una solución de 1,3 mL (8,99 mmol) de acetato de trimetilfosfono en 10 mL de THF. Se agitó la mezcla durante 1 h a la misma temperatura. Después de esto, se añadió una solución de 4,4-difluorociclohexanona en 10 mL de THF a 0 °C. Se dejó que se calentara la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. Se añadieron THF y agua y se evaporó el THF. Se diluyó el resto con acetato de etilo, se lavó con agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se evaporó para dar 1,49 g (95 %) del producto.

MS (EI): $m/z = 190 (M)^+$

Los siguientes ejemplos 1B, 1C, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C y 2D muestran cómo los ácidos racémicos ácido 3-trifluorometil-pentanoico y ácido 3-trifluorometil-butírico pueden ser cambiados a las dos formas enantiómeras del ácido libre. La resolución se puede llevar a cabo mediante la separación de intermedios diastereoisómeros. Las dos formas enantiómeras puras del ácido libre se denominarán enantiómero A y enantiómero B respectivamente. Los correspondientes intermedios diastereoisómeros se denominarán diastereoisómero A y diastereoisómero B respectivamente.

Se puede aplicar el mismo principio para la resolución enantiómera de otras mezclas racémicas si fuera apropiado.

Ejemplo 1B



146

Diastereoisómero A

Se agitó una solución de ácido 3-trifluorometil-pentanoico racémico (8 g, 47 mmol), TBTU (16,6 g, 52 mmol) y diisopropiletilamina (24,1 mL, 141 mmol) en dimetilformamida (80 mL) a 20 °C durante 1 h, después se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (10 g, 82 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a 20 °C. Se separó el disolvente y se añadió diclorometano (200 mL). Se lavó la mezcla resultante con ácido cítrico al 10 % en agua (200 mL), K₂CO₃ al 20 % en agua (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Por evaporación del disolvente se obtuvo un sólido crudo que se mezcló con metanol (10 mL) y se filtró a través de un lecho de alúmina básica activada. La separación de los diastereoisómeros se obtuvo por cromatografía rápida sobre SiO₂ eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 85/15.

Se obtuvieron 4,5 g (35,8 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

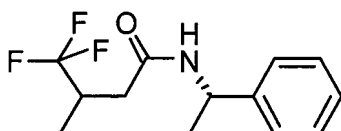
Rf: 0,25 (ciclohexano/acetato de etilo 85/15, teñido con KMnO₄ básico)

HPLC-MS (Método 1E hidro): tiempo de retención: 9,35 min

MS (APCI pos): m/z = 274 (M+H)⁺.

HPLC quiral (Método quiral 1): tiempo de retención: 5,58 min de: >99 %

Ejemplo 1C



Diastereoisómero B

Se obtuvieron 4,4 g (34,2 %) de un sólido blanco como segundo producto a partir de la cromatografía rápida del Ejemplo 1B.

Rf: 0,20 (ciclohexano/acetato de etilo 85/15, teñido con KMnO₄ básico)

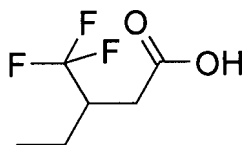
HPLC-MS (Método 1E hidro): tiempo de retención: 9,33 min

MS (APCI pos): m/z = 274 (M+H)⁺.

HPLC quiral (Método quiral 1): tiempo de retención: 6,18 min de: >99 %

Ejemplo 1D

Ácido 3-trifluorometil-pentanoico, Enantiómero A



Enantiómero A

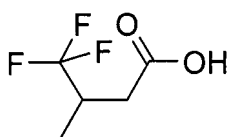
Una solución del Ejemplo 1B (4,6 g, 17 mmol) en dioxano (15 mL) se trató con H_2SO_4 al 70 % en agua (25 mL) y se mantuvo a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla, se alcalinizó hasta pH 14 con NaOH al 32 % en agua, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2x 200 mL). Se acidificó la solución resultante hasta pH 1 con HCl 9 N, se extrajo con diclorometano (3x 500 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 2,47 g (86,3 %) de un aceite pardo.

Rf: 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, teñido con verde de bromocresol)

HPLC quiral (Método quiral 1): tiempo de retención 5,58 min ee: >99 %

Ejemplo 1E

Ácido 3-trifluorometil-pentanoico, Enantiómero B



Enantiómero B

Análogamente a la preparación del Ejemplo 1D, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 1C como material de partida.

Rendimiento: 80,3 %

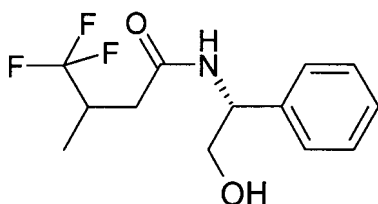
Rf: 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, teñido con verde de bromocresol)

HPLC quiral (Método quiral 1): tiempo de retención: 5,08 min ee: >99 %

148

Ejemplo 2A

4,4,4-Trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida,
Diastereoisómero A



Una solución de ácido 3-(trifluorometil)butírico (10 g, 64 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se trató con hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (14,7 g, 77 mmol), 4-dimetil-amino-piridina (11 g, 89,7 mmol) y (R)-(-)-fenilglicinol (9,9 g, 70,5 mmol). Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h, después se concentró para reducir el volumen y se trató con ácido cítrico al 10 % en agua (300 mL). Se extrajo la mezcla con éter etílico (2 x 200 mL) y las fases orgánicas separadas se lavaron con NaHCO₃ al 10 % (150 mL) y salmuera (150 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar 13,1 g de un sólido blanco crudo.

La separación de los diastereoisómeros se realizó por cromatografía rápida sobre SiO₂ eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano 6/4.

Se obtuvieron 5,32 g (30,2 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

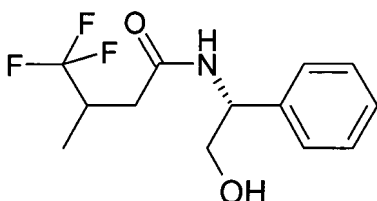
Rf: 0,23 (acetato de etilo/hexano 6/4)

HPLC-MS (1E hidro): tiempo de retención: 6,97 min

MS (APCI pos): m/z = 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 2B

4,4,4-Trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida,
Diastereoisómero B



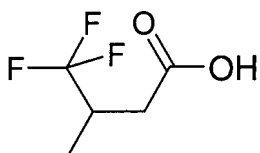
Se obtuvieron 3,08 g (17,5 %) de un sólido blanco como segundo producto a partir de la cromatografía rápida del Ejemplo 2A.

Rf: 0,16 (acetato de etilo/hexano 6/4)

HPLC-MS (1E hidro): tiempo de retención: 6,92 min

MS (APCI pos): $m/z = 276 (M+H)^+$.

Ejemplo 2C, Enantiómero A



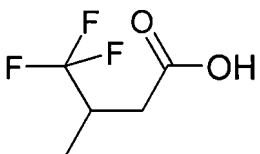
Una solución del Ejemplo 2A (2 g, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con H_2SO_4 al 70 % en agua (10 mL) y se mantuvo a reflujo durante 16 h. Se enfrió la mezcla, se alcalinizó hasta pH 14 con NaOH al 32 % en agua, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2x 50 mL). Se acidificó la solución resultante hasta pH 1 con HCl 9 N, se extrajo con diclorometano (3x 50 mL) y las fases orgánicas reunidas se secaron. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,84 g (74,1 %) de un aceite pardo.

HPLC-MS (1E hidro): tiempo de retención: 1,73 min

MS (APCI neg): $m/z = 155 (M-H)^-$.

HPLC quiral (Método quiral 2): tiempo de retención: 6,92 min ee: 99 %

Ejemplo 2D, Enantiómero B



Análogamente a la preparación del Ejemplo 2C, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 2B como material de partida. Se obtuvieron 1,4 g (8,96 mmol)

Rendimiento: 82,3 %

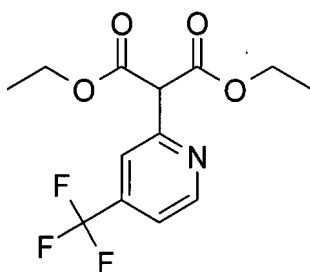
HPLC-MS (1E hidro): tiempo de retención: 1,30 min

MS (APCI neg): $m/z = 155 (M-H)^-$.

HPLC quiral (Método quiral 2): tiempo de retención: 6,49 min ee: 98,6 %

Ejemplo 3A

Éster dietílico del ácido 2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-malónico



Una suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (1,65 g, 41 mmol) en dioxano anhidro (36 mL) se trató con malonato de dietilo (6,3 mL, 41 mmol) a 25 °C y se calentó a 60 °C durante 30 min. Se añadió cloruro cuproso (1,63 g, 17 mmol), se calentó la mezcla a 80 °C y se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)-piridina y se aumentó el calentamiento a 100 °C durante 16 h.

Después de enfriar a 20 °C se acidificó la mezcla con HCl al 37 %, se diluyó con agua (120 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 60 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía rápida eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo de 95/5 a 60/40.

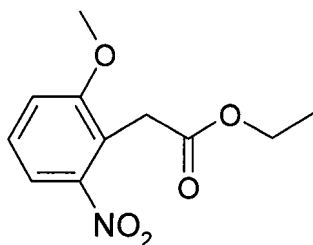
Se obtuvieron 1,9 g (38 %) como un aceite incoloro.

HPLC-MS (2F): tiempo de retención: 12,24 min

MS (ESI pos): $m/z = 306 (M+H)^+$.

Ejemplo 4A

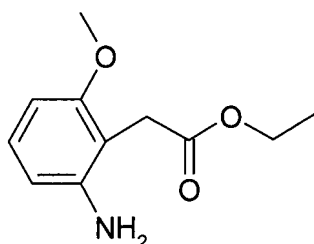
El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando el correspondiente ácido (Sinova Inc., Bethesda, MD 20814, USA) como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,47 min

MS (ESI pos): $m/z = 194$ ($M+H-EtOH$)⁺

Ejemplo 4B



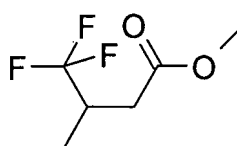
Se disolvieron 2,0 g (8,6 mmol) del Ejemplo 4A en 40 mL de etanol, se añadió Pd (al 10 % sobre carbón), y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente (2 h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con etanol. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 1,80 g (100 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,91 min

MS (ESI pos): $m/z = 210$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 5A

Éster metílico del ácido 3-trifluorometil-pentanoico, Enantiómero A



Enantiómero A

A una solución en agitación del Ejemplo 1D (250 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (0,25 mL), en atmósfera de nitrógeno, se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2,0 M en éter dietílico) (2,1 mL, 4,19 mmol) gota a gota a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante 1 h. Se separó el disolvente (40 °C, 25 bar) dando 250 mg

132

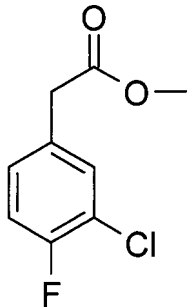
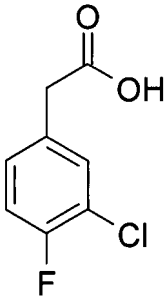
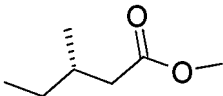
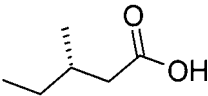
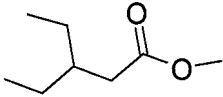
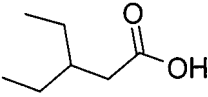
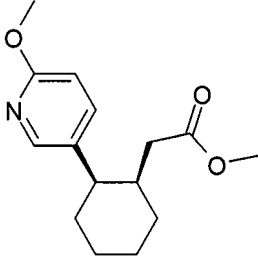
(75,4 %) de un aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

GC (Método 3A): tiempo de retención: 3,29 min

MS (EI): m/z: 165 (M-19)⁺, 155 (M-29)⁺, 153 (M-31)⁺

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5A, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida:

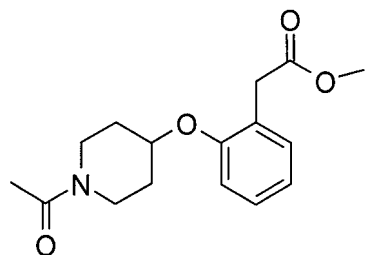
	estructura	material de partida: ácido carboxílico	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5B Enantió- mero A		Ejemplo 2C	8,01 (Método 3A)	170 [EI]
Ejemplo 5C Enantió- mero B		Ejemplo 2D	8,01 (Método 3A)	170 [EI]
Ejemplo 5D Enantió- mero B		Ejemplo 1E	3,29 (Método 3A)	165(M-19) ⁺ , 155(M-29) ⁺ , 153(M-31) ⁺ [EI]
Ejemplo 5E			7,82 (Método 3A)	252 [EI]

	estructura	material de partida: ácido carboxílico	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5F			9,53 (Método 3A)	202 [EI]
Ejemplo 5G Enantió- mero S			3,92 (Método 3A)	130 [EI]
Ejemplo 5H			5,09 Método 3A	115 (M-29) [±] [EI]
Ejemplo 5HA mezcla cis, racémica		Ejemplo 18A	1,22 (Método 1)	264 [ESI, (M+H) ⁺]

Ejemplo 5l

Éster metílico del ácido [2-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acético

154



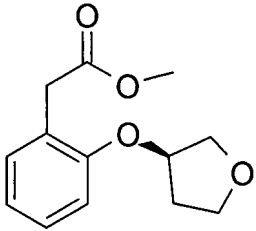
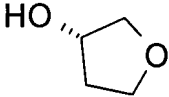
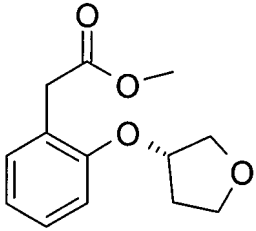
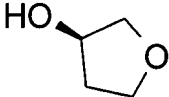
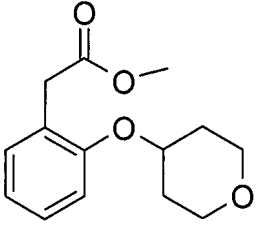
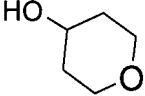
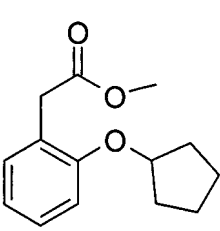
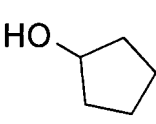
Se vertió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (305 mg, 1,32 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona (259 mg, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron después éster metílico del ácido (2-hidroxi-fenil)-acético (200 mg, 1,2 mmol) y trifenilfosfina (347 mg, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla amarilla a 20 °C durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo sobre sílice utilizando mezcla de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 70 % a 100 % de acetato de etilo) como eluyente para dar 195 mg (55,6 %) de un aceite incoloro.

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): tiempo de retención: 2,67 min

MS (ESI pos): m/z = 292 (M+H)⁺.

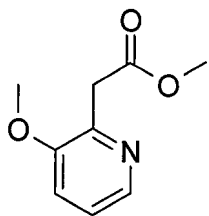
Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5G, utilizando los correspondientes alcoholes como materiales de partida:

	Estructura	material de partida: Alcohol	R _f	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5J mezcla racémica				2,53 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	292 (M+H) ⁺
Ejemplo 5K			0,35 (hexano/ acetato de etilo 8/2)		

	Estructura	material de partida: Alcohol	Rf	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 5L			0,2 (hexano/ acetato de etilo 7/3)		
Ejemplo 5M			0,2 (hexano/ acetato de etilo 7/3)		
Ejemplo 5O			0,25 (hexano/ acetato de etilo 7/3)		
Ejemplo 5P			0,35 (hexano/ acetato de etilo)		

Ejemplo 5Q

Éster metílico del ácido (3-metoxi-piridin-2-il)-acético



Una mezcla de (3-metoxi-2-piridin-2-il)-acetonitrilo (400 mg, 2,7 mmol) en 2 mL de metanol y ácido sulfúrico al 96 % (1,8 mL, 32 mmol), se calentó en un horno de

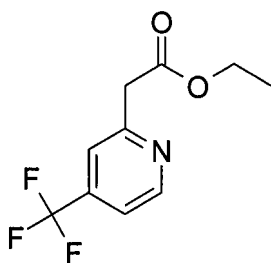
microondas a 120 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C, se alcalinizó con NaHCO₃ sólido, se diluyó con agua (2 mL) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica separada se secó y se evaporó para dar 450 mg (92 %) de un aceite amarillo oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): tiempo de retención: 1,92 min

MS (ESI pos): m/z = 182 (M+H)⁺.

Ejemplo 5R

Éster etílico del ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



Una solución del Ejemplo 3A (1,0 g, 3,27 mmol) en DMSO anhidro (8 mL) se trató con agua (60 microL, 3,27 mmol) y cloruro de litio (347 mg, 8,2 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar a 20 °C se trató la mezcla con salmuera (12 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía rápida eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo 8/2.

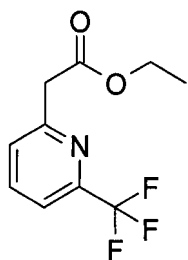
Se obtuvieron 390 mg (51 %) como un aceite incoloro.

HPLC-MS (Método 2F): tiempo de retención: 11,09 min

MS (ESI pos): m/z = 234 (M+H)⁺

Ejemplo 5S

Éster etílico del ácido (6-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



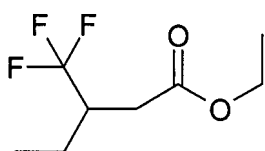
Una mezcla de carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmol) y tri-*t*-butilfosfina (107 μ L, 0,44 mmol) en 1,2 dimetoxietano seco (10 mL) se trató con tris-(dibencilidenacetona)di-paladio (81 mg, 0,09 mmol), 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) y malonato de dietilo (0,8 mL, 5,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. Después de enfriar a 20 °C se trató la mezcla con una solución saturada de cloruro de amonio (120 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 80 mL). Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar un aceite crudo que se purificó por cromatografía rápida eluyendo con *n*-hexano/éter etílico 6/1.

Se obtuvieron 460 mg (81 %) como un aceite incoloro.

GC (Método 3A): tiempo de retención: 8,28 min

MS (EI): $m/z = 233 (M)^+$

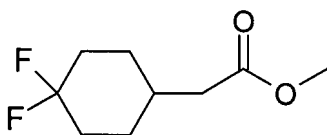
Ejemplo 5T, mezcla racémica



Se reunieron 29 g (148 mmol) del Ejemplo 1A con 2 g de Pd/C (al 10 %) y se hidrogenaron a temperatura ambiente (6 h, 103,4 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó con éter dietílico. Se evaporó el disolvente a presión reducida (500 mbar, temperatura del baño 40 °C). Se obtuvieron 27,6 g (94 %) del producto como un líquido incoloro.

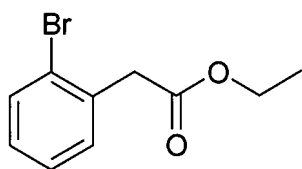
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,65 min

Ejemplo 5TA



Se disolvieron 1,49 g (95 %, 7,43 mmol) en 20 mL de etanol y se hidrogenaron sobre 150 mg de Pd/C (al 10 %) a presión atmosférica durante 14 h. Se filtró la mezcla y se separó el disolvente para dar 1,27 g (89 %) del producto.

Ejemplo 5U

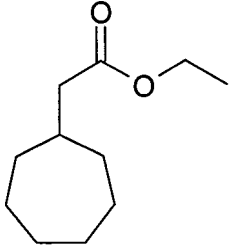
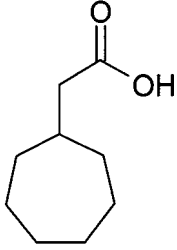
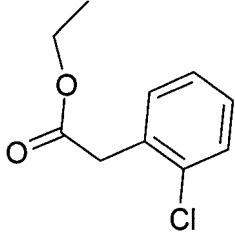
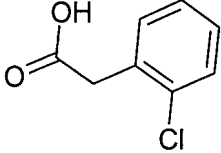
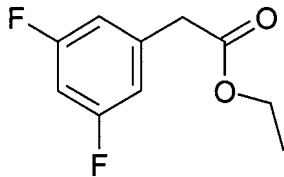
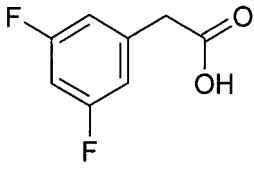
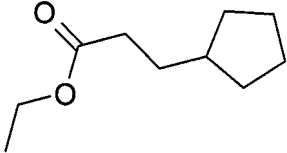
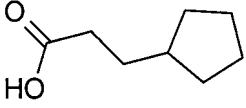
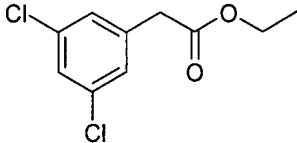
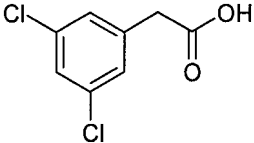
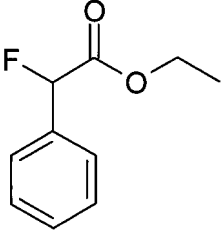
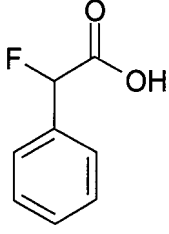


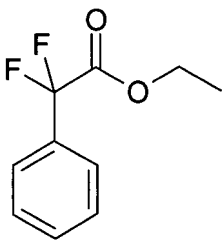
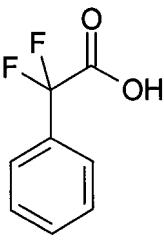
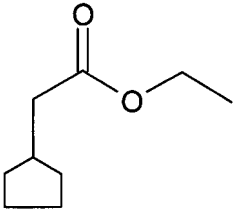
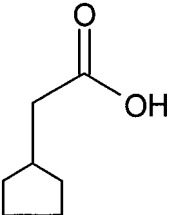
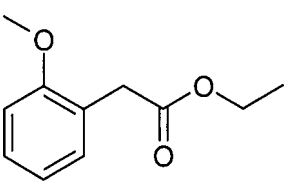
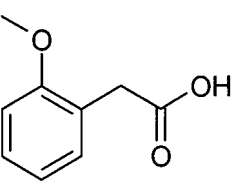
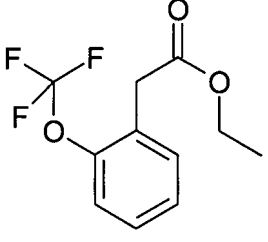
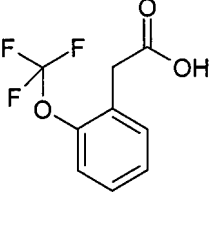
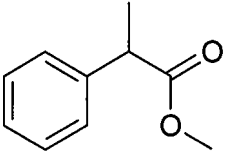
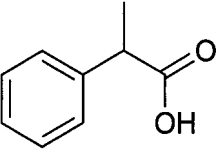
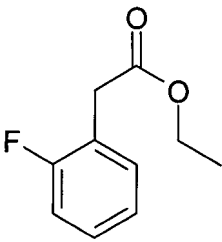
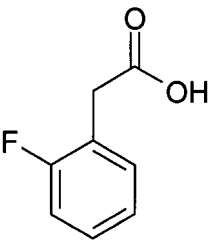
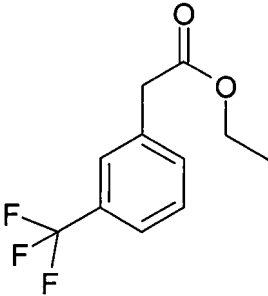
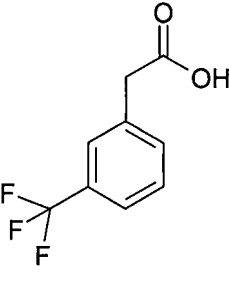
Una solución de 15 g (69,8 mmol) de ácido (2-bromo-fenil)-acético en 50 mL de etanol se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 8 mL (110 mmol) de cloruro de tionilo. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo con acetato de etilo y se filtró sobre 30 g de óxido de aluminio básico. Se evaporó el filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 18 g (92 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,62 min

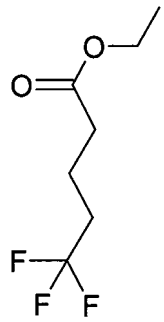
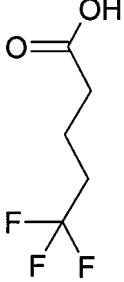
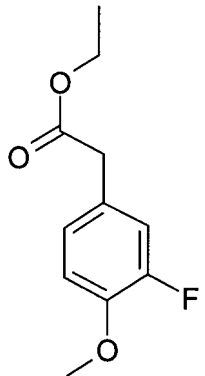
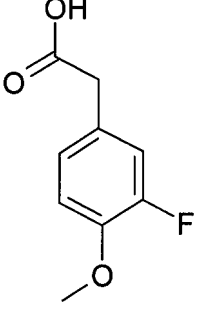
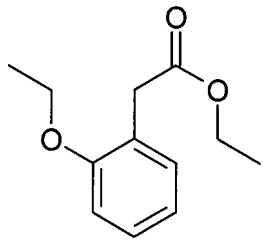
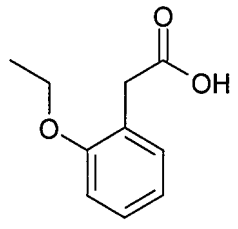
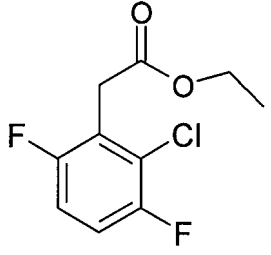
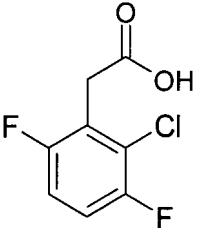
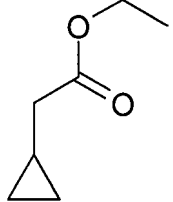
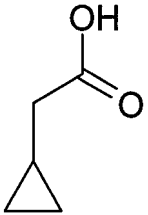
MS (ESI pos): $m/z = 243/45$ (Br) $(M+H)^+$

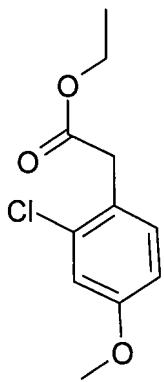
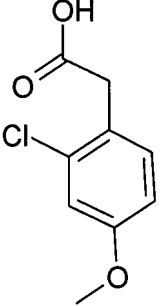
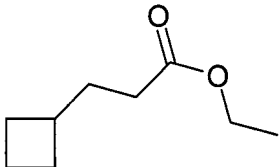
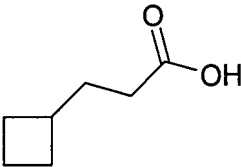
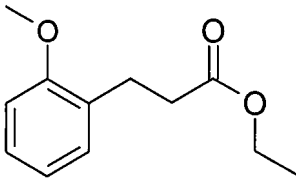
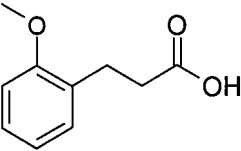
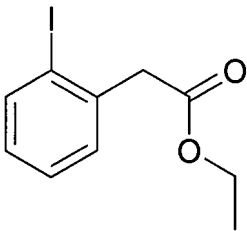
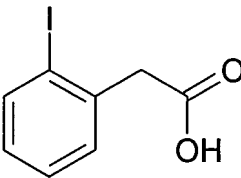
Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS m/z (ESI)
Ej. 5V				185 (M+H) ⁺
Ej. 5Y			1,56 (Método 1)	199/201 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5W			1,53 (Método 1)	201 (M+H) ⁺
Ej. 5X				171 (M+H) ⁺
Ej. 5Z			1,74 (Método 1)	233/235/237 (2Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5AA mezcla racémica				133 (M+H) ⁺

Ej. 5AB				201 (M+H) ⁺
Ej. 5AC			1,65 (Método 1)	157/58 (M+H) ⁺
Ej. 5AD			1,36 (Método 1)	195 (M+H) ⁺
Ej. 5AE			1,69 (Método 1)	249/50 (M+H) ⁺
Ej. 5AF mezcla racémica				Comercial- mente disponible
Ej. 5AG			1,46 (Método 1)	
Ej. 5AH			1,63 (Método 1)	

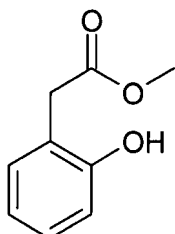
161

Ej. 5AI				185 (M+H) ⁺
Ej. 5AJ			1,43 (Método 1)	213 (M+H) ⁺
Ej. 5AK				
Ej. 5AL			1,58 (Método 1)	235/237 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5ALA			1,29 (Método 1)	129 (M+H) ⁺

Ej. 5ALB			1,54 (Método 1)	229/231 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5ALC			1,62 (Método 1)	157 (M+H) ⁺
Ej. 5ALD			1,56 (Método 1)	209 (M+H) ⁺
Ej. 5ALE			1,59 (Método 1)	291 (M+H) ⁺

Ejemplo 5AM

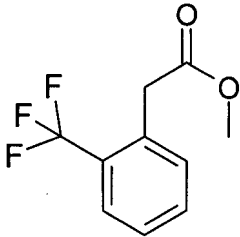
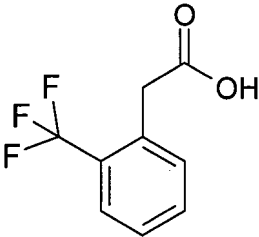
El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 5U, utilizando el correspondiente ácido como material de partida y metanol como disolvente.



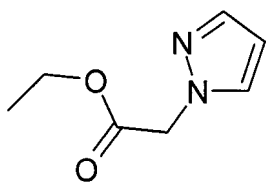
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,04 min

MS (ESI pos): m/z = 167 (M+H)+

Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 5AM, utilizando los correspondientes ácidos como materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS m/z	(ESI,
Ej. 5AMA			1,52 (Método 1)	236 (M+NH4) ⁺	

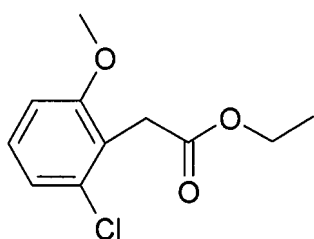
Ejemplo 5AN



Se disolvieron 6,0 g (88,5 mmol) de pirazol en 60 mL de DMSO y se añadieron 10,4 g (93 mmol) de *terc*-butilato de potasio en porciones, manteniendo la temperatura entre 20-25 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadieron gota a gota 10,8 mL (98 mmol) de bromacetato de etilo, manteniendo la temperatura entre 25-35°C. Se agitó la

mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica, se filtró, y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 95/5). Se obtuvieron 10,4 g (38 %) del producto.

Ejemplo 5AO

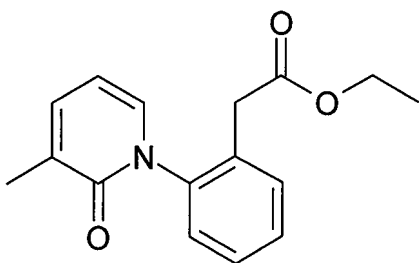


Se mezclaron 1,83 g (7,7 mmol) del Ejemplo 4B con 60 mL de HCl 4 N y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de 1,15 g (16,4 mmol) de nitrito de sodio en 13,5 mL de agua. Después de 10 min se añadió gota a gota una solución de 3,9 g (39,5 mmol) de cloruro de cobre(I) en 20 mL de HCl concentrado. Se dejó que la mezcla de reacción volviera a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se neutralizó la capa orgánica con carbonato de potasio, se filtró sobre celita y se extrajo el filtrado con agua. Se secó la capa orgánica, se filtró, y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 1,24 g (62 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,60 min

MS (ESI pos): m/z = 229/231 (Cl) (M+H)⁺

Ejemplo 5AP

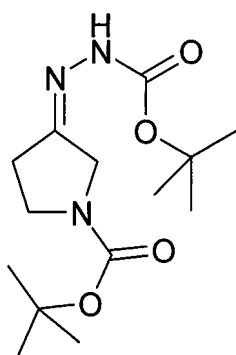


Se mezclaron, bajo argón, 1,00 g (4,11 mmol) del ejemplo 5U, 540 mg (4,95 mmol) de 3-metilpiridona y 80 mg (0,42 mmol) de yoduro de cobre(I) con 5 mL de DMSO y se añadieron 1,14 g (8,25 mmol) de carbonato de potasio y 120 mg (0,82 mmol) de 8-hidroxiquinolina. Se agitó la mezcla durante 48 h a 120 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se disolvió la mezcla en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M y solución saturada de cloruro de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó. Se purificó el residuo por HPLC (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se evaporó el acetonitrilo y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se evaporó para dar 633 mg (57 %) del producto deseado.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,56 min

MS (ESI pos): $m/z = 272$ (M+H)⁺

Ejemplo 6A



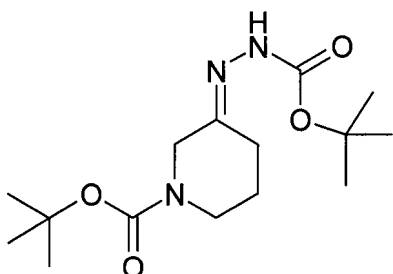
Se disolvieron 10 g (54 mmol) de 1-N-Boc-3-pirrolidinona en 50 mL de etanol y se añadieron 7,3 g (55,2 mmol) de carbazato de *tert*-butilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 95/5). Se obtuvieron 18 g (89 %) del producto como un aceite.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,35 min

MS (ESI neg.): $m/z = 298$ (M-H)⁻

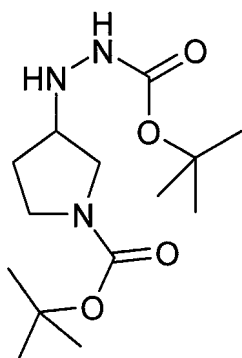
Ejemplo 6B

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 6A, utilizando 1-N-Boc-3-piperidona como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,45 min

Ejemplo 7A, mezcla racémica

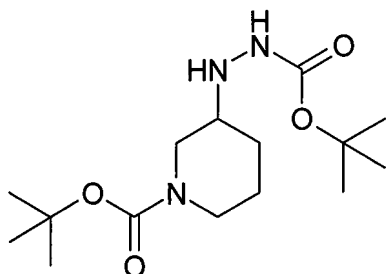


Se disolvieron 18 g (48 mmol) del Ejemplo 6A en 300 mL de metanol, se añadieron 2,5 g de Pd/C (al 10 %), y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente (8 h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con metanol. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 16 g de producto como un aceite incoloro y se utilizaron sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,36 min

Ejemplo 7B, mezcla racémica

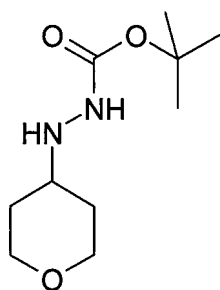
El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 7A, utilizando el Ejemplo 6B como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,42 min

MS (ESI pos): $m/z = 316 (M+H)^+$

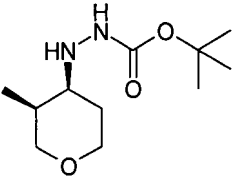
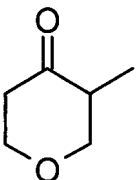
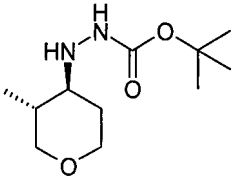
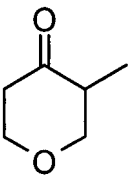
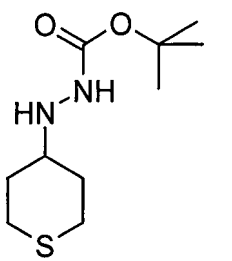
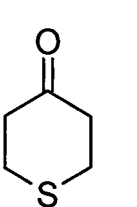
Ejemplo 7C



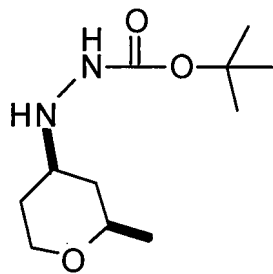
Se disolvieron 10 g (100 mmol) de tetrahidropiran-4-ona en 100 mL de metanol y se añadieron 14,5 g (110 mmol) de carbazato de *terc*-butilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se mezcló el residuo con 140 mL de ácido acético (50 %), se añadieron 6,9 g (110 mmol) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaOH 4 M y se extrajo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 19 g (88 %) del producto como un sólido blanco.

MS (ESI pos): m/z = 217 (M+H)+

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 7C utilizando la correspondiente cetona como material de partida.

	Estructura	material de partida: cetona	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 7CA mezcla cis, racémica			11,12 (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Ejemplo 7CB mezcla trans, racémica			11,22 – (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Ejemplo 7CC			0,99 (Método 1)	177 [ESI, (M-56+H) ⁺]

Ejemplo 7D



Mezcla cis-racémica

Una solución de 2-metil-tetrahidro-piran-4-ona (2,2 g, 19,7 mmol) en metanol (30 mL) se trató con carbazato de *terc*-butilo (2,6 g, 19,7 mmol) y se agitó durante 3 h a 20 °C. Por evaporación del disolvente se obtuvo un sólido blanco que se mezcló con 30 mL de ácido acético (al 50 % en agua), y se trató con cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19,7 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 h y después se neutralizó con NaOH 5 N y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para dar un sólido crudo. La separación de los diastereoisómeros se obtuvo por cromatografía rápida sobre SiO₂ eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo de polaridad creciente (de 7/3 a 1/1) para dar 1,85 g (41 %) de un sólido blanco.

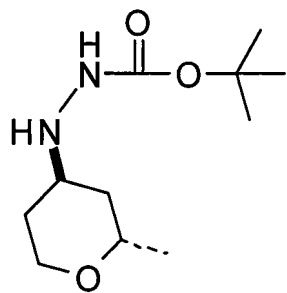
Rf: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1)

HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): tiempo de retención: 1,79 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

La configuración cis entre el grupo metilo y el carbazilo estuvo implicada por la correlación ROESY para H-2/H-4.

Ejemplo 7E



Mezcla trans-racémica

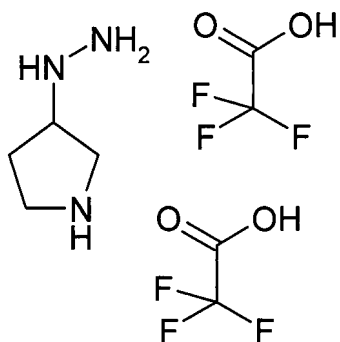
Se obtuvieron 0,7 g (16 %) de un aceite incoloro como el segundo producto a partir de la cromatografía rápida del Ejemplo 7D

Rf: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1 teñido con el reactivo de Pancaldi)

HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): tiempo de retención: 1,96 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

Ejemplo 8A, mezcla racémica



Se disolvieron 14 g (46,5 mmol) del Ejemplo 7A en 50 mL de diclorometano, se enfriaron en un baño de hielo y se añadieron 25 mL (325 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 8/2). Se obtuvieron 12 g (78 %) del producto.

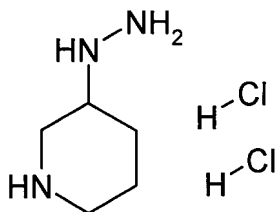
Ejemplo 8B

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga a la preparación del Ejemplo 8A, utilizando el Ejemplo 7C como material de partida.



MS (ESI pos): $m/z = 117$ (M+H)⁺

Ejemplo 8C, mezcla racémica

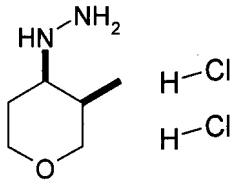
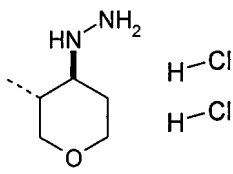
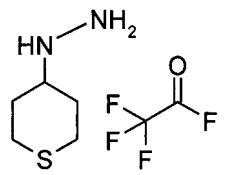


Se disolvieron 13,0 g (37,1 mmol) del Ejemplo 7B en 5 mL de dioxano y se añadieron 93 mL (371 mmol) de ácido clorhídrico en dioxano (4 M). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 40 mL

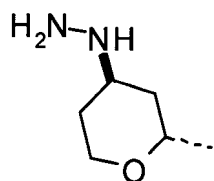
171

de éter dietílico y se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción. Se obtuvieron 7,0 g (100 %) del producto como un sólido blanco.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del ejemplo 8C utilizando la correspondiente Boc-hidrazina como material de partida.

	Estructura	material de partida: Boc-hidrazina	MS m/z
Ejemplo 8CA mezcla cis, racémica		Ejemplo 7CA	131 (M+H) ⁺
Ejemplo 8CB mezcla trans, racémica		Ejemplo 7CB	131 (M+H) ⁺
Ejemplo 8CC		Ejemplo 7CC	133 (M+H) ⁺

Ejemplo 8D



Mezcla trans-racémica

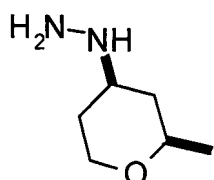
Una solución del Ejemplo 7E (700 mg, 3 mmol) en dioxano (5 mL) se trató con HCl 4 N en dioxano (15 mL, 60 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 18 h. Se

evaporó el disolvente para dar 560 mg (91 %) de un sólido pegajoso que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-MS (Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): tiempo de retención: 0,67 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M+H)⁺

Ejemplo 8E



Mezcla cis-racémica

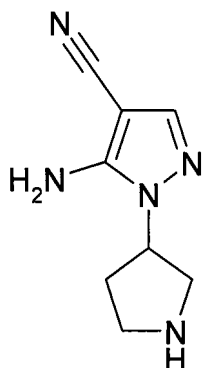
Análogamente a la preparación del Ejemplo 8D, se obtuvo el compuesto del epígrafe utilizando el Ejemplo 7D como material de partida.

Rendimiento: 68,3 %

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH_Lowmass): tiempo de retención: 0,70 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M+H)⁺

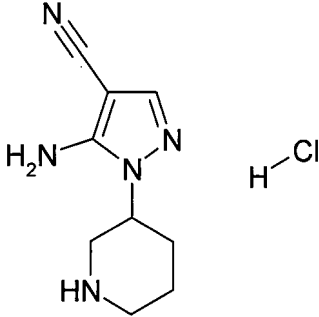
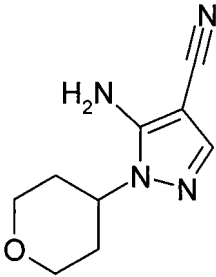
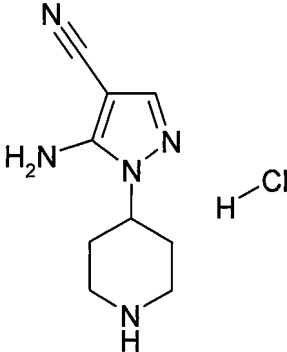
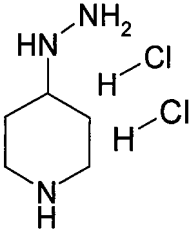
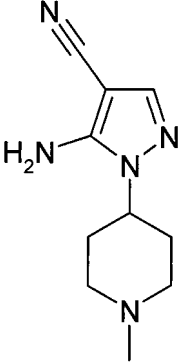
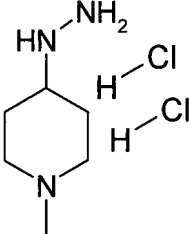
Ejemplo 9A, mezcla racémica



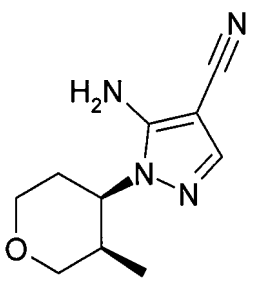
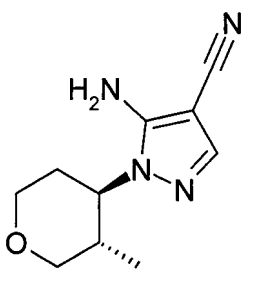
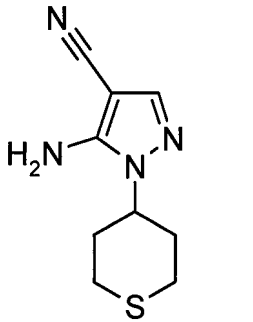
Se mezclaron 32,0 g (77,8 mmol) del Ejemplo 8A con 12,0 g (98,3 mmol) de etoximetilen-malonodinitrilo en 250 mL de etanol, y se añadieron 40 mL (288 mmol) de trietilamina. Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 8/2).

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,29 min

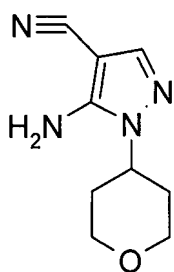
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del ejemplo 9A, usando las correspondientes hidrazinas como materiales de partida:

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 9B mezcla racémica		Ejemplo 8C	0,59 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Ej. 9C		Ejemplo 8B	0,76 (Método 1)	193 (M+H) ⁺
Ej. 9D			0,32 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Ej. 9E			0,40 (Método 1)	206 (M+H) ⁺

174

Ejemplo 9EA mezcla cis, racémica		Ejemplo 8CA	1,90 Grad C8- NH ₄ CCO H	207 (M+H) ⁺
Ejemplo 9EB mezcla trans, racémica		Ejemplo 8CB	1,87 Grad C8- NH ₄ CCO H	207 (M+H) ⁺
Ejemplo 9EC		Ejemplo 8CC	1,01 (Método 1)	209 (M+H) ⁺

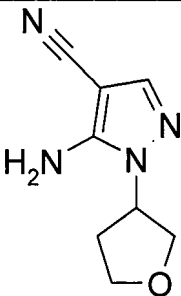
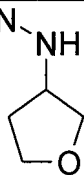
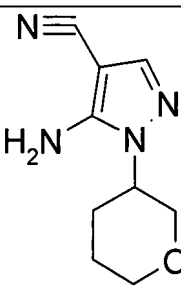
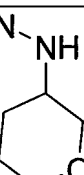
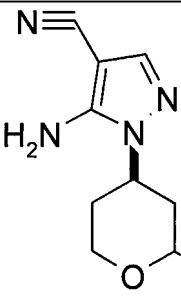
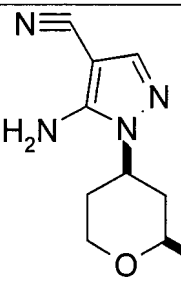
Ejemplo 9F



Se agitó a 50 °C durante 30 min una mezcla de 4,4 g (38 mmol) de (tetrahidropiran-4-il)-hidrazina y 4,7 g (38 mmol) de etoximetilen-malononitrilo en 90 mL de etanol y 10,5 mL (103 mmol) de trietilamina. Después de enfriar a 20 °C se separó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con una mezcla de agua/diclorometano = 1/1. Se agitó la suspensión resultante durante 15 min y después se filtró para dar un sólido amarillo que se lavó seguidamente con diclorometano, agua y diclorometano. Se secó el sólido a 45 °C a presión

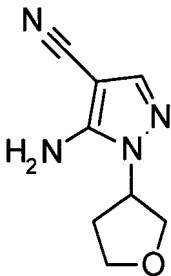
reducida. Se obtuvieron 2,7 g (37 %) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del ejemplo 9F, usando las correspondientes hidrazinas como materiales de partida:

	Estructura	material de partida: hidrazina	tiempo de retención [min]	MS m/z
Ejemplo 9G mezcla racémica			1,31 (Método Grad_90_10_C8_ácido)	179 (M+H) ⁺
Ejemplo 9H mezcla racémica			4,97 (Método 1E hidro)	193 (M+H) ⁺
Ejemplo 9I mezcla trans; racémica		Ejemplo 8D	2,14 (Método Grad_10_90_C8_ácido)	207 (M+H) ⁺
Ejemplo 9J mezcla cis; racémica		Ejemplo 8E	1,91 (Método Grad_10_90_C8_ácido)	207 (M+H) ⁺

Ejemplo 9GA (Enantiómero A)

178



Enantiómero A

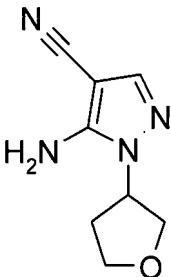
El Ejemplo 9G se sometió a separación quiral para aislar sus enantiómeros. El enantiómero denominado A, de estereoquímica desconocida pero sencilla se aisló utilizando las siguientes condiciones.

Cantidad suministrada	5 g
Columna quiral	Daicel Chiralpak AD 50 x 300 mm
Fase móvil	n-Hexano (60 %)/metil- <i>terc</i> -butil-éter (40 %) /Etanol (5 %) v/v
Caudal	20 mL/min
Detección	UV a 254 nm
Modo de inyección	continuo

Se obtuvo 1 g de enantiómero A.

Exceso enantiomérico 99,3 %; tiempo de retención 27,83 min; (método analítico: Quiral 3)

Ejemplo 9GB (Enantiómero B)

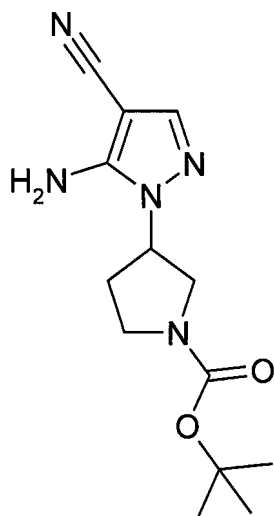


Enantiómero B

177

Se aisló utilizando las mismas condiciones que para el enantiómero A, obteniéndose 0,5 g; exceso enantiomérico 96,7 %; tiempo de retención: 30,94 min; (método analítico: Quiral 3).

Ejemplo 10A, mezcla racémica

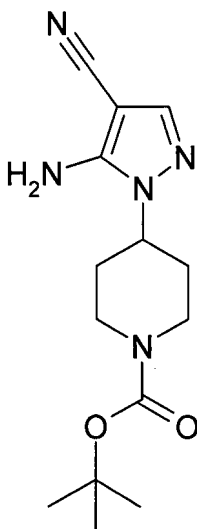
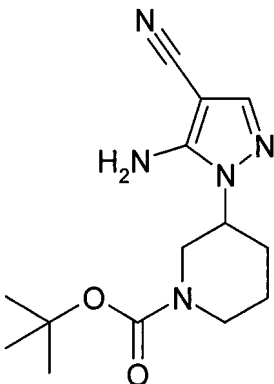


Se mezclaron 4,0 g (22,6 mmol) del Ejemplo 9A con 60 mL de tetrahidrofurano, y se añadieron 5,7 g (30 mmol) de dicarbamato de di-*tert*-butilo. Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por MPLC preparativa (SiO₂, eluyente diclorometano/metanol 9/1).

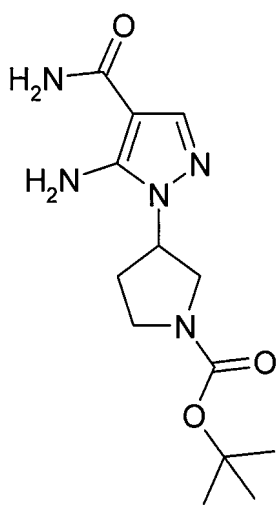
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,28 min

MS (ESI pos): $m/z = 278$ (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 10A, utilizando los correspondientes pirazoles como materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 10B		Ejemplo 9D	1,30 (Método 1)	292 (M+H) ⁺
Ej. 10C mezcla racémica		Ejemplo 9B	1,33 (Método 1)	292 (M+H) ⁺

Ejemplo 11A, mezcla racémica



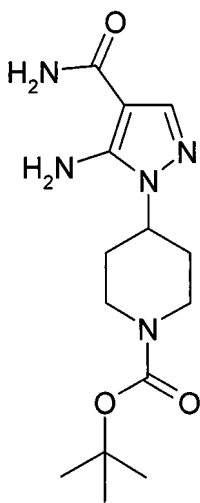
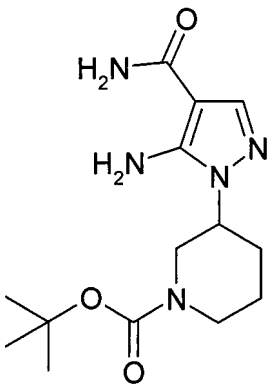
Se disolvieron 2,4 g (8,96 mmol) del Ejemplo 10A en 30 mL de etanol. Se añadió lentamente a temperatura ambiente una solución de 10 mL (120 mmol) de peróxido de hidrógeno (al 35 % en agua) y 50 mL de amoníaco (al 25 % en agua) a lo largo de un periodo de 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró cuidadosamente la solución hasta un volumen de 50 mL a presión reducida. Se formó un precipitado que se recogió por filtración. Se obtuvieron 1,3 g (50 %) del producto como un sólido.

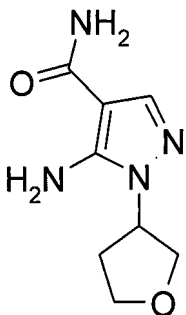
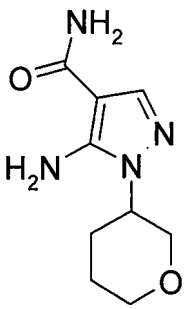
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,08 min

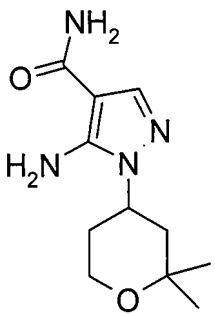
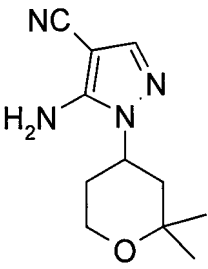
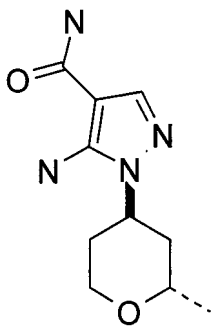
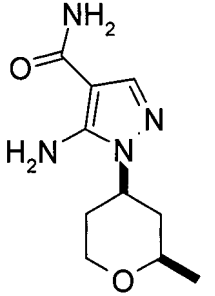
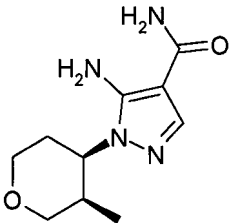
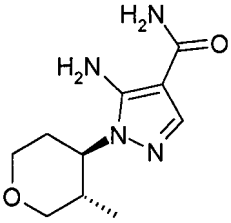
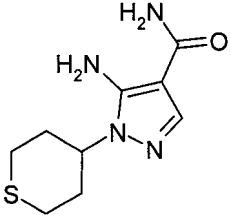
MS (ESI pos): m/z = 296 (M+H)+

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 11A, utilizando los correspondientes pirazoles como materiales de partida.

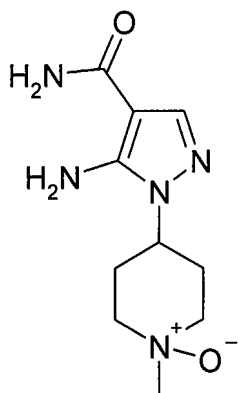
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 11B		Ejemplo 9C	0,44 (Método 1)	211 (M+H)+

Ej. 11C		Ejemplo 10B	1,12 (Método 1)	308 (M-H) ⁻
Ej. 11D mezcla racémica		Ejemplo 10C	1,13 (Método 1)	310/311 (M+H) ⁺ HPLC-MS

Ej. 11E mezcla racémica		Ejemplo 9G	2,39 (Método 2F)	197 (M+H) ⁺
Ej. 11F mezcla racémica		Ejemplo 9H	0,95 (Método Grad_C8_NH 4COOH)	211 (M+H) ⁺

Ej. 11G mezcla racémica			1,57 (Método Grad_C8_NH 4COOH)	339 (M+H) ⁺
Ej. 11H mezcla trans, racémica		Ejemplo 9I	1,27 (método Grad_90_10 _C8_ácido)	225 (M+H) ⁺
Ej. 11I mezcla cis, racémica		Ejemplo 9J	1,27 (método Grad_90_10 _C8_ácido)	225 (M+H) ⁺
Ejemplo 11IA mezcla cis, racémica		Ejemplo 9EA	1,11 (Método Grad_C8_NH 4COOH)	225 (M+H) ⁺
Ejemplo 11IB mezcla trans, racémica		Ejemplo 9EB	1,14 (Método Grad_C8_NH 4COOH)	225 (M+H) ⁺
Ejemplo 11IC		Ejemplo 9EC		227 (M+H) ⁺

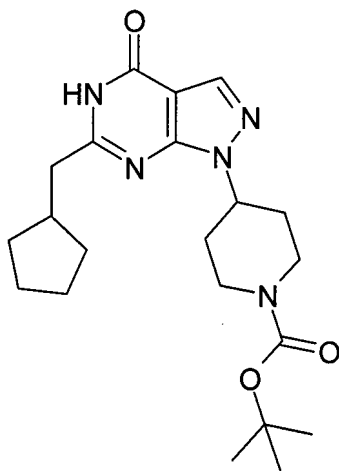
Ejemplo 11J, mezcla racémica



Se disolvieron 2,30 g (11,2 mmol) del Ejemplo 9E en 6 mL de dimetilsulfóxido. Bajo enfriamiento en hielo, se añadieron 8 mL (77,6 mmol) de peróxido de hidrógeno y 1,7 g (12,3 mmol) de carbonato de potasio. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo, se añadieron 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano. Se evaporó la fase acuosa a presión reducida. Se mezcló el residuo con diclorometano y se filtró. Se obtuvieron 2,8 g (52 %) del producto como un sólido blanco.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,24 min

Ejemplo 12A



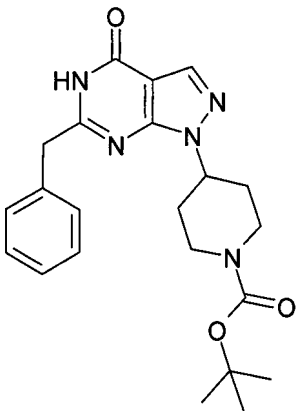
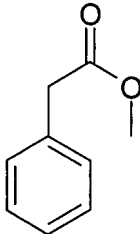
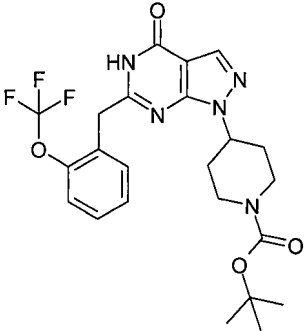
Se disolvieron 660 mg (2,13 mmol) del Ejemplo 11C en 15 mL de etanol absoluto. Se añadieron 1,85 g (10,7 mmol) del Ejemplo 5AC y 430 mg (10,7 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de

reacción a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 320 mg (38 %) del producto como un sólido blanco.

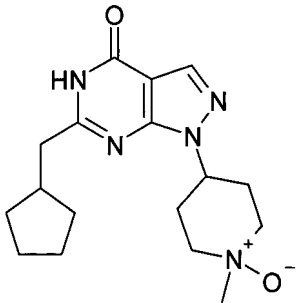
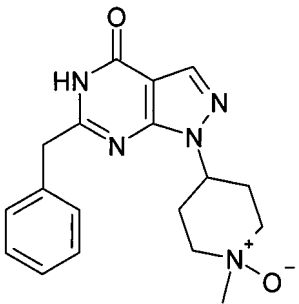
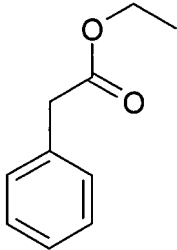
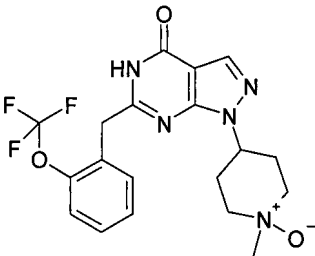
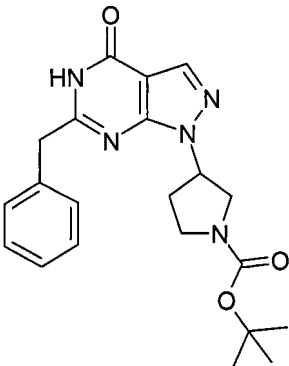
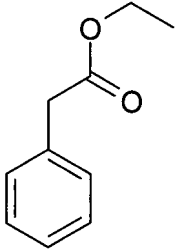
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,61 min

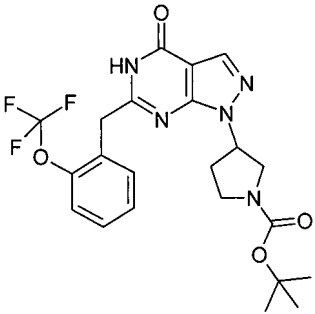
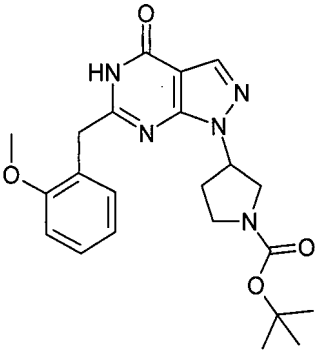
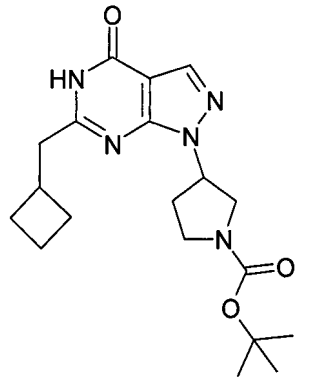
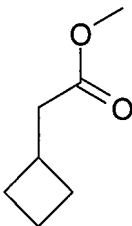
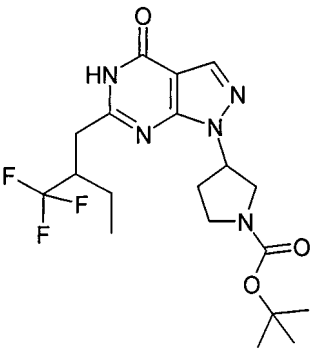
MS (ESI pos): m/z = 402 (M+H)⁺

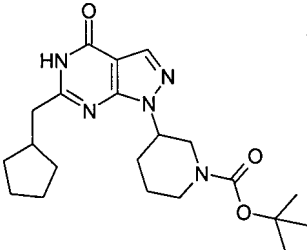
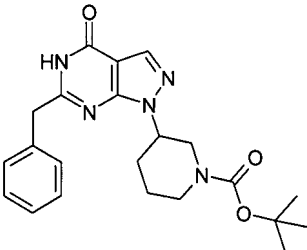
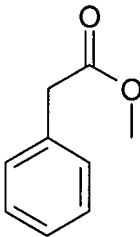
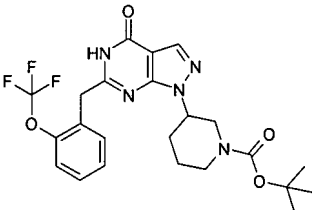
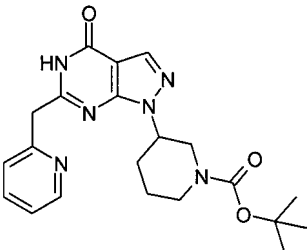
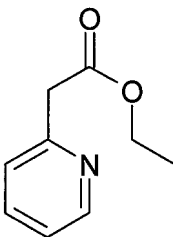
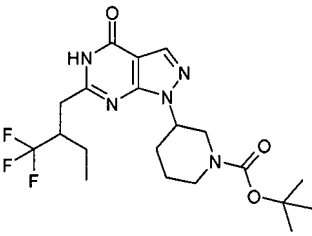
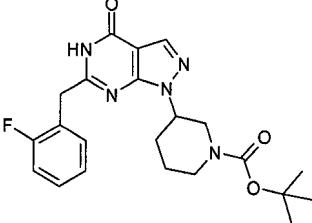
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 12A, utilizando los correspondientes pirazoles y ésteres como materiales de partida.

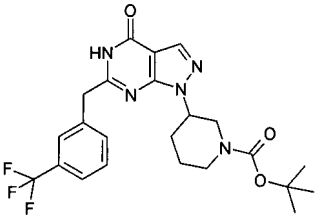
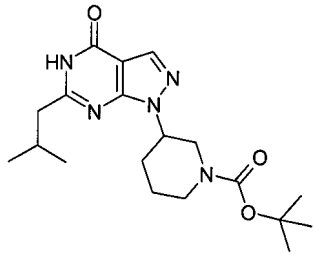
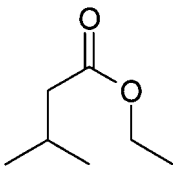
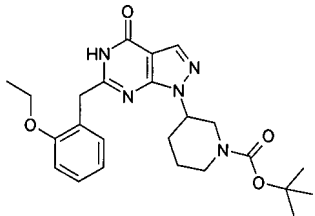
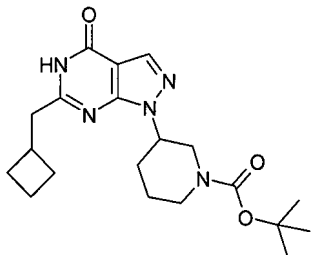
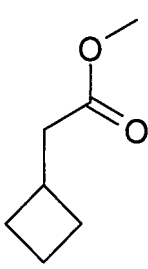
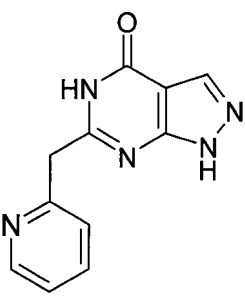
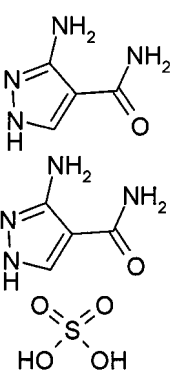
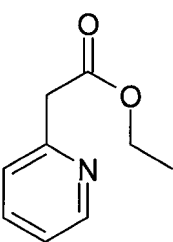
	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12B		Ej. 11C		1,52 (Método 1)	410 (M+H) ⁺
Ej. 12C		Ej. 11C	Ejemplo 5AE	1,66 (Método 1)	492 (M-H) ⁻

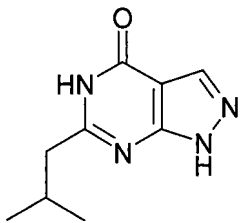
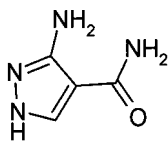
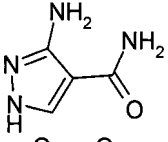
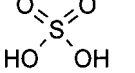
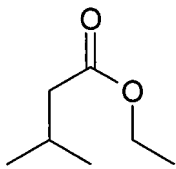
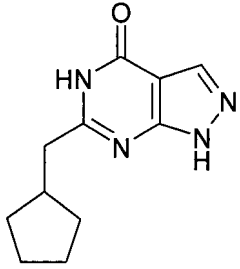
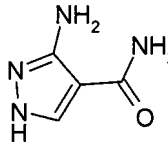
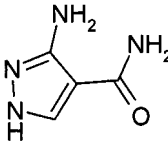
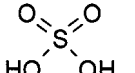
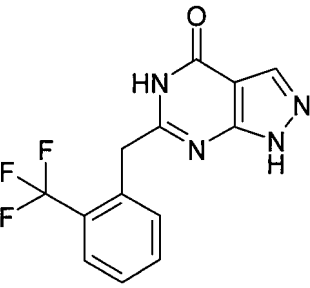
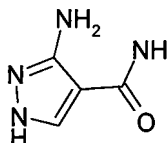
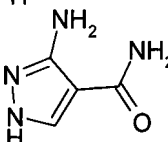
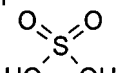
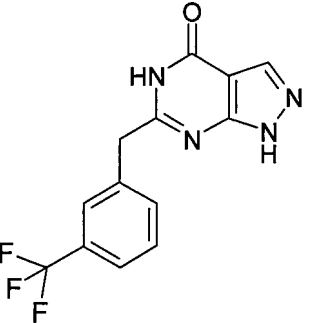
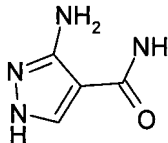
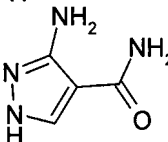
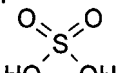
184

	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12D mezcla de estereoisó- meros		Ej. 11J	Ejemplo 5AC	1,02 (Método 1)	332 (M+H) ⁺
Ej. 12E mezcla de estereoisó- meros		Ej. 11J		0,96 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Ej. 12F mezcla de estereoisó- meros		Ej. 11J	Ejemplo 5AE	1,12 (Método 1)	424 (M+H) ⁺
Ej. 12G mezcla racémica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺

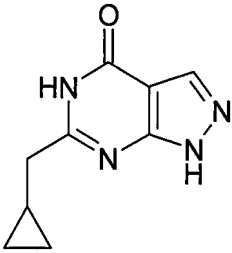
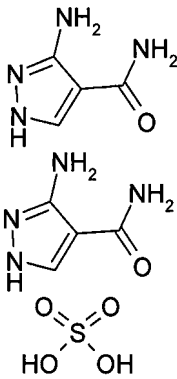
	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12H mezcla racémica		Ej. 11A	Ejemplo 5AE	1,62 (Método 1)	480 (M+H) ⁺
Ej. 12I mezcla racémica		Ej. 11A	Ejemplo 5AD	1,52 (Método 1)	426 (M+H) ⁺
Ej. 12J mezcla racémica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺
Ej. 12K mezcla de estereoisó- meros		Ej. 11A	Ejemplo 5T	1,58 (Método 1)	428 (M- H) ⁻

	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12L mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺
Ej. 12M mezcla racémica		Ej. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 12N mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Ejemplo 12O mezcla racémica		Ej. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺
Ej. 12P mezcla de estereoisó- meros		Ej. 11D	Ejemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺
Ej. 12Q mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AG	1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺

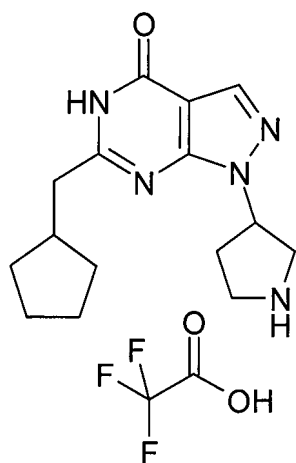
	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12R mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺
Ej. 12S mezcla racémica		Ej. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺
Ej. 12T mezcla racémica		Ej. 11D	Ejemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺
Ej. 12U mezcla racémica		Ej. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ej. 12V				1,77 (Método 2F)	228 (M+H) ⁺

	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 12W		  		6,96 (Método 2F)	193 (M+H) ⁺
Ej. 12X		  	Ejemplo 5AC	8,28 (Método 2F)	219 (M+H) ⁺
Ej. 12Y		  	Ejemplo 5AMA	9,15 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺
Ejemplo 12Z		  	Ejemplo 5AH	9,54 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺

189

	Estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ejemplo 12AA			Ejemplo 5ALA	6,48 (Método 2F)	191 (M+H) ⁺

Ejemplo 13A, mezcla racémica

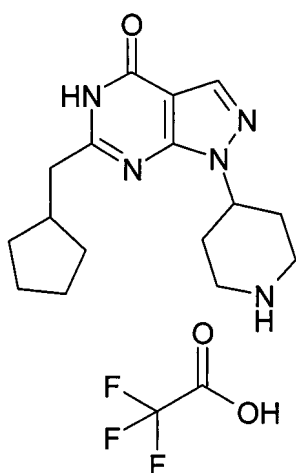


Se disolvieron 400 mg (1,35 mmol) del Ejemplo 11A en 8 mL de etanol absoluto, se añadieron 840 mg (5,4 mmol) del Ejemplo 5AC y 220 mg (5,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 4 N. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 250 mg (46 %) del producto como un sólido blanco.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,93 min

MS (ESI pos): $m/z = 288 (M+H)^+$

Ejemplo 13B

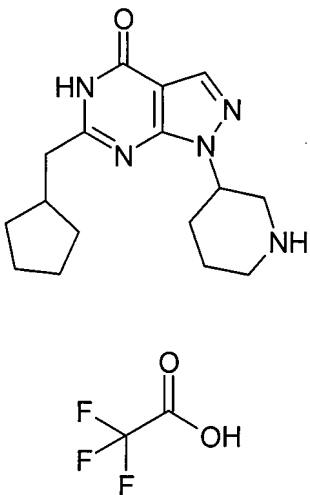
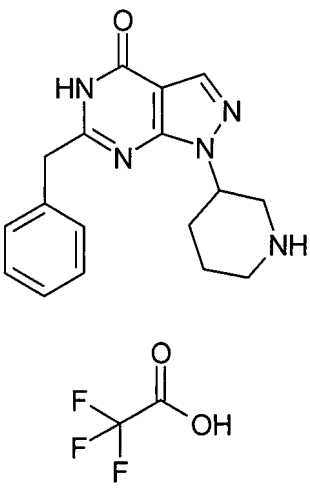
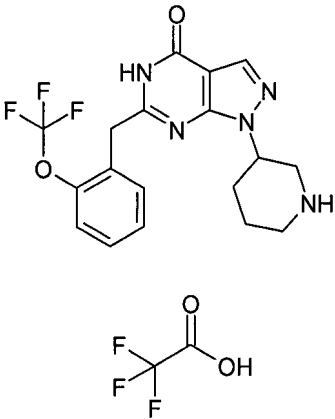


Se disolvieron 330 mg (0,82 mmol) del Ejemplo 12A en 3 mL de diclorometano y se añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto remanente por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 240 mg (70 %) del producto.

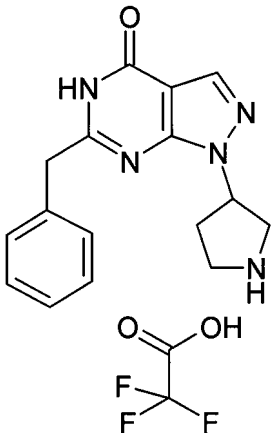
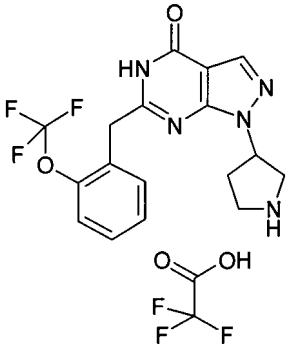
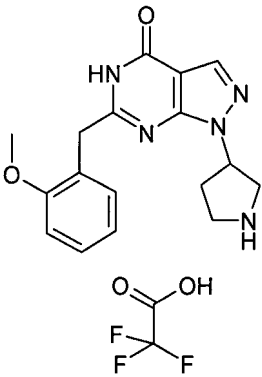
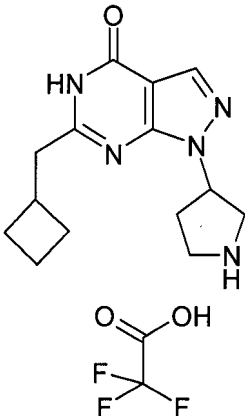
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,96 min

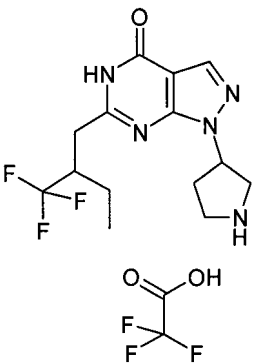
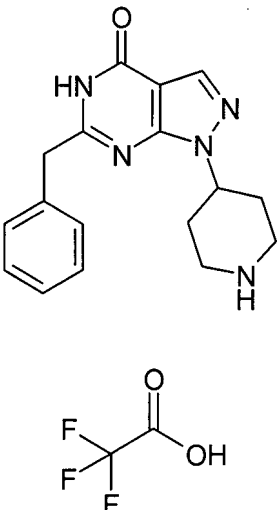
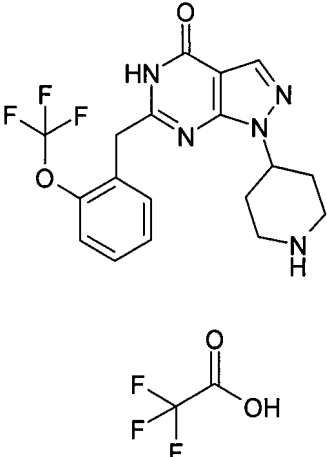
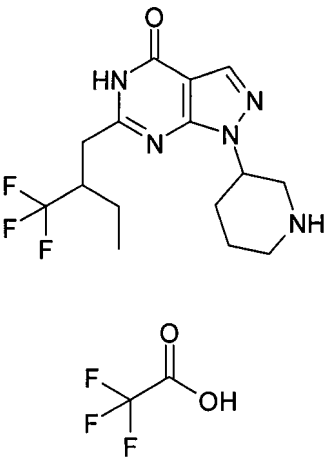
MS (ESI pos): $m/z = 302 (M+H)^+$

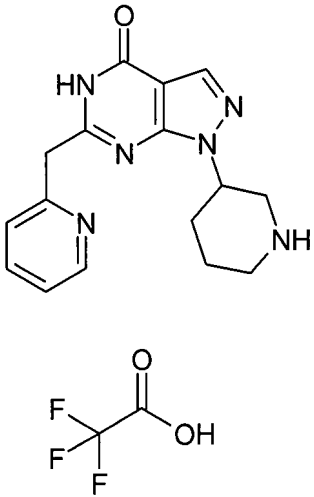
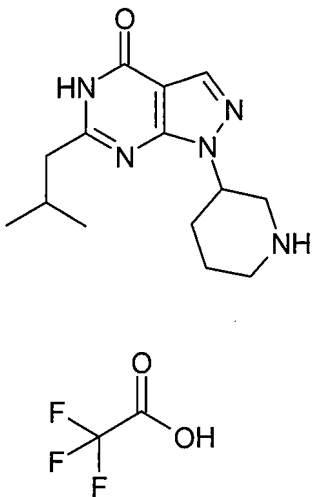
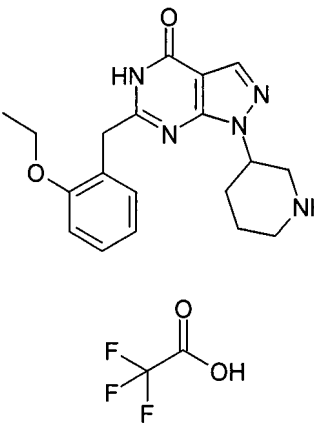
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 13B, utilizando las correspondientes aminas protegidas con Boc como materiales de partida

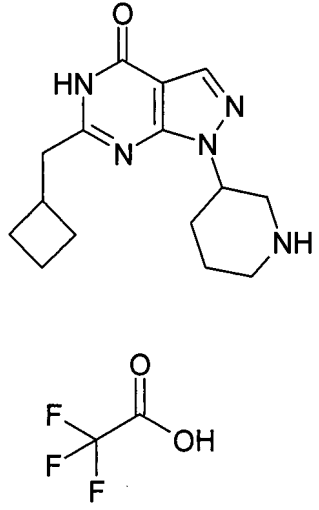
	Estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 13C mezcla racémica		Ej. 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺
Ej. 13D mezcla racémica		Ej. 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 13E mezcla racémica		Ej. 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

192

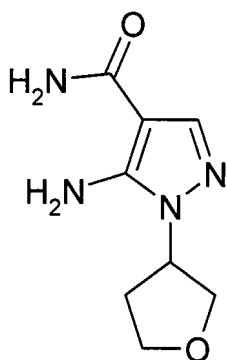
Ej. 13F mezcla racémica		Ej. 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H)⁺
Ej. 13G mezcla racémica		Ej. 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H)⁺
Ej. 13H mezcla racémica		Ej. 12I	0,96 (Método 1)	326 (M+H)⁺
Ej. 13I mezcla racémica		Ej. 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H)⁺

Ej. 13J mezcla racémica		Ej. 12K	1,0 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Ej. 13K		Ej. 12B	0,92 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 13L		Ej. 12C	1,07 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Ej. 13M mezcla de estereoisó- meros		Ej. 12P	1,04 (Método 1)	344 (M+H) ⁺

Ej. 13N mezcla racémica	 The structure shows a purine core with a pyridine ring attached at the 2-position and a piperidine ring at the 9-position. Below it is the structure of trifluoroacetic acid (CF₃COOH).	Ej. 12O	0,37 (Método 1)	319 (M+H)⁺
Ej. 13O mezcla racémica	 The structure shows a purine core with an isopropyl group attached at the 2-position and a piperidine ring at the 9-position. Below it is the structure of trifluoroacetic acid (CF₃COOH).	Ej. 12S	0,89 (Método 1)	276 (M+H)⁺
Ej. 13P mezcla racémica	 The structure shows a purine core with an ethoxyphenyl group attached at the 2-position and a piperidine ring at the 9-position. Below it is the structure of trifluoroacetic acid (CF₃COOH).	Ej. 12T	1,04 (Método 1)	354 (M+H)⁺

Ej. 13Q mezcla racémica		Ej. 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H)⁺
--	---	----------------	----------------------------	------------------------------

Ejemplo 15A:



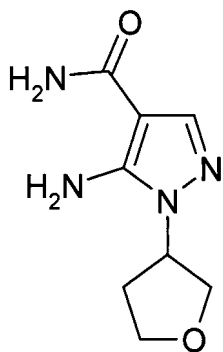
Enantiómero A

Se mezclaron 200 mg (1,12 mmol) del Ejemplo 9GA con 4,5 mL de solución de amoníaco (al 30 % en agua). Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 180 mg (82 %) del producto.

GC-MS (Método 3A. 1): tiempo de retención: 12,62 min

[M]⁺ = 196

Ejemplo 16A:



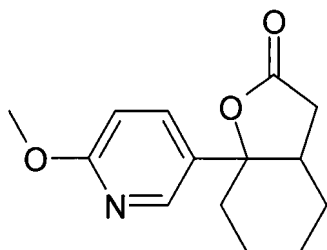
Enantiómero B

Se mezclaron 150 mg (0,84 mmol) del Ejemplo 9GB con 2,10 mL de solución de amoníaco (al 30 % en agua). Se calentó la mezcla de reacción a 130 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg (60 %) del producto.

GC-MS (Método 3A. 2): tiempo de retención: 12,59 min

$[M]^+ = 196$

Ejemplo 17A, mezcla de estereoisómeros

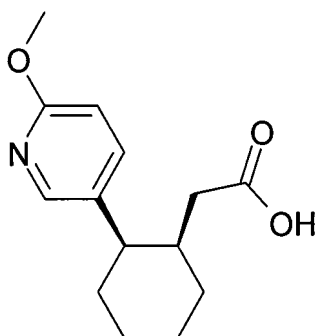


Una solución de 1,00 g (5,32 mmol) de 2-metoxi-5-bromopiridina en 10 mL de THF anhidro se enfrió a -78 °C y se añadió *n*-BuLi (3,66 mL, 5,85 mmol, 1,6 M en hexano). Después de 10 min a -78 °C se añadieron 1,18 g (6,38 mmol) de éster etílico del ácido 2-oxo-ciclohexil-acético y se calentó la mezcla a 25 °C. Se añadió agua (1 mL) y se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 370 mg (28 %) del producto como un aceite.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,23 min

MS (ESI pos): $m/z = 248 (M+H)^+$

Ejemplo 18A, mezcla cis, racémica



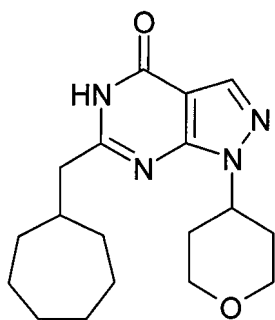
Se mezclaron 380 mg (1,54 mmol) del Ejemplo 17A con 5 mL de metanol, se añadieron 50 mg de Pd/C (al 10 %), y se hidrogenó la mezcla a temperatura ambiente (8h, 344,8 kPa). Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con metanol. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 340 mg (89 %) de producto como un aceite incoloro y se utilizaron sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,01 min

MS (ESI pos): $m/z = 250$ ($M+H$)⁺

Realizaciones ilustrativas:

Ejemplo 1

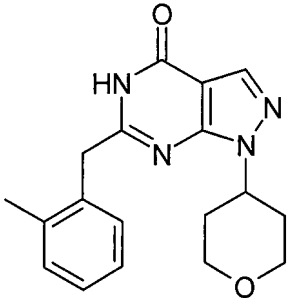
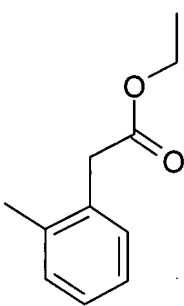
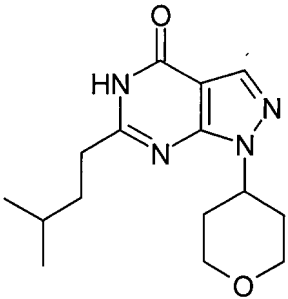
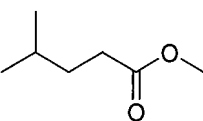


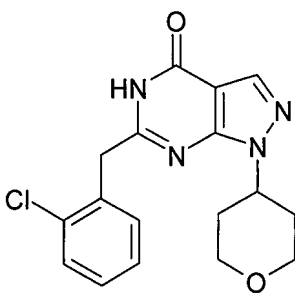
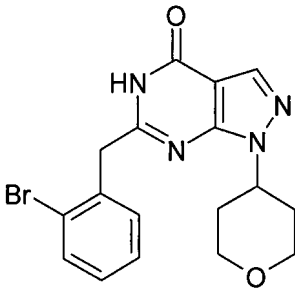
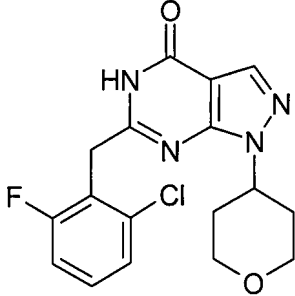
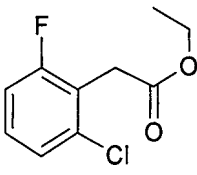
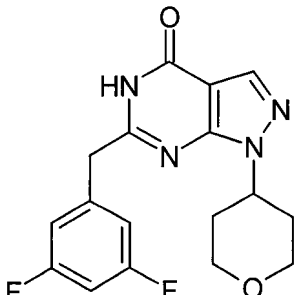
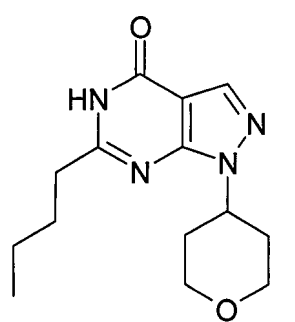
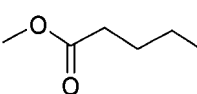
Se disolvieron 100 mg (0,48 mmol) del Ejemplo 11B en 5 mL de etanol absoluto, se añadieron 400 mg (2,17 mmol) del Ejemplo 5V y 100 mg (2,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. El enfriamiento a temperatura ambiente fue seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 29 mg (18 %) del producto como un sólido blanco.

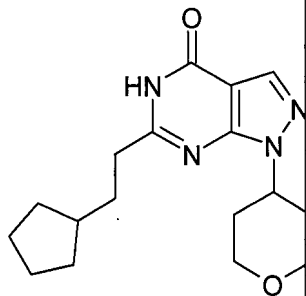
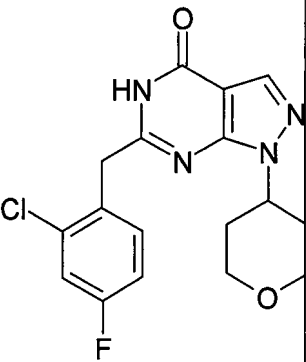
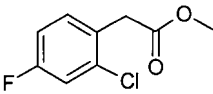
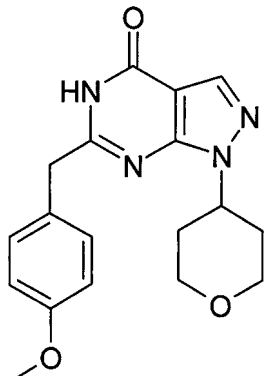
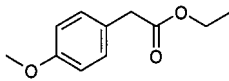
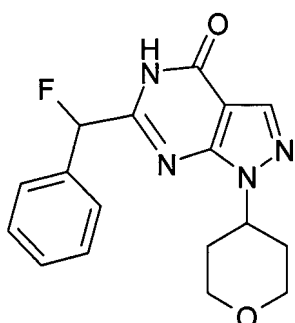
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,08 min

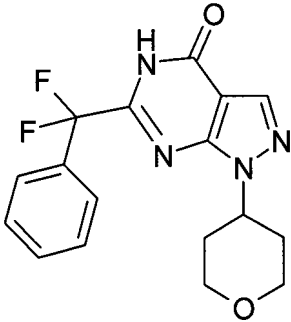
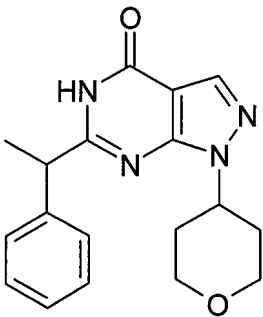
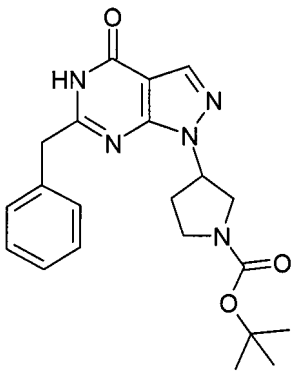
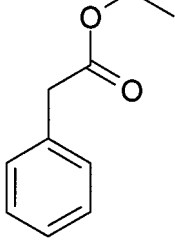
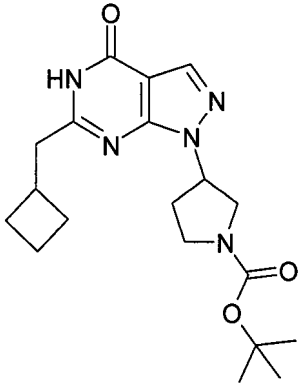
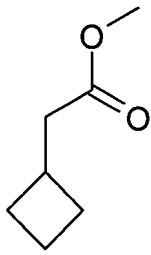
MS (ESI pos): m/z = 331 (M+H)+

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1, utilizando los correspondientes pirazoles y ésteres como materiales de partida.

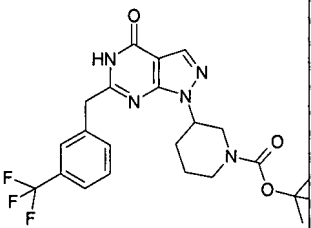
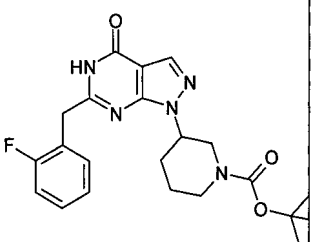
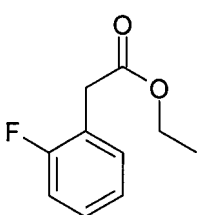
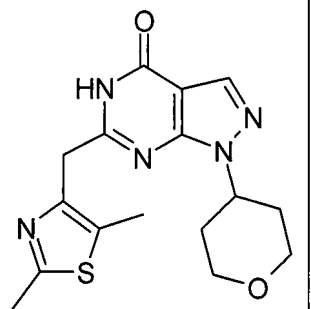
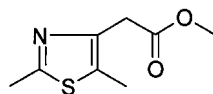
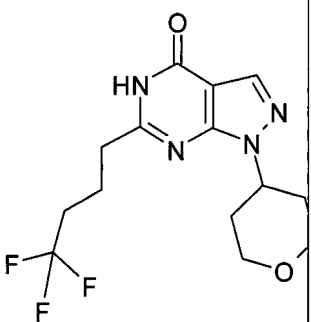
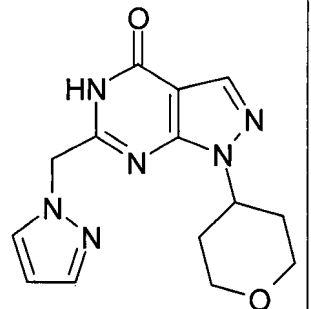
	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 2		Ejemplo 11B		1,27 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Ej. 3		Ejemplo 11B		1,22 (Método 1)	291 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 4		Ejemplo 11B	Ejemplo 5Y	1,23 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 5		Ejemplo 11B	Ejemplo 5U	1,29 (Método 1)	389/91 (Br) (M+H) ⁺
Ej. 6		Ejemplo 11B		1,28 (Método 1)	363/65 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 7		Ejemplo 11B	Ejemplo 5W	1,22 (Método 1)	345 (M-H) ⁻
Ej. 8		Ej. 11B		1,14 (Método 1)	277 (M+H) ⁺

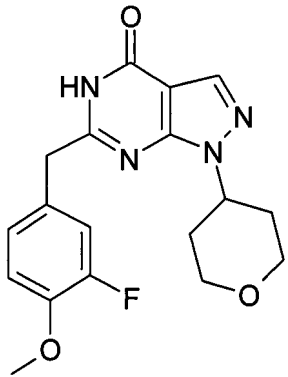
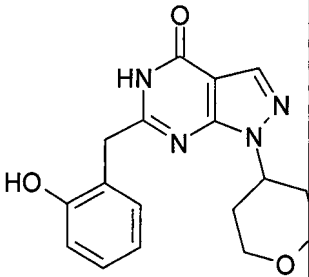
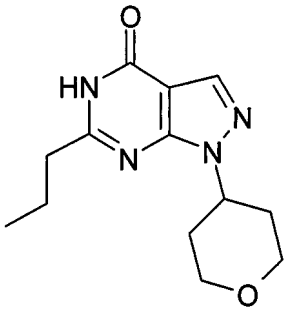
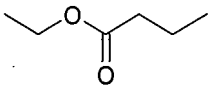
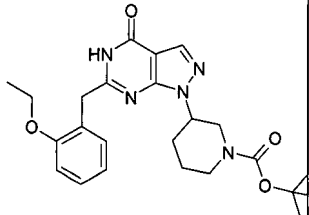
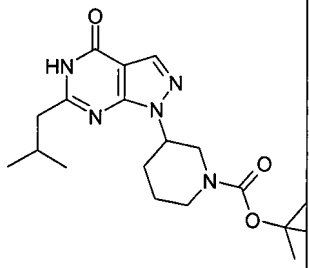
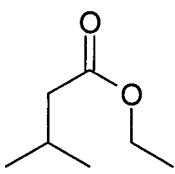
	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 9		Ej. 11B	Ejemplo 5X	1,37 (Método 1)	317 (M+H) ⁺
Ej. 10		Ej. 11B		1,30 (Método 1)	361/63 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 11		Ej. 11B		1,18 (Método 1)	341 (M+H) ⁺
Ej. 12 mezcla racé- mica		Ej. 11B	Ejemplo 5AA	1,44 (Método 1)	329 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 13		Ej. 11B	Ejemplo 5AB	1,26 (Método 1)	347 (M+H) ⁺
Ej. 14 mezcla racé- mica		Ej. 11B	Ejemplo 5AF	1,28 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Ej. 15 mezcla racé- mica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Ej. 16 mezcla racé- mica		Ej. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 17 mezcla racé- mica		Ej. 11D	Ejemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺
Ej. 18 mezcla racé- mica		Ej. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 19 mezcla racé- mica		Ej. 11D	Ejemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Ej. 20 mezcla racé- mica		Ej. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺
Ej. 21 mezcla racé- mica		Ej. 11D	Ejemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺

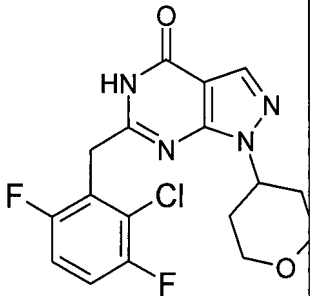
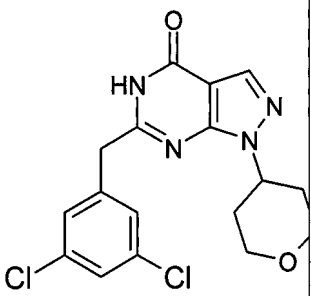
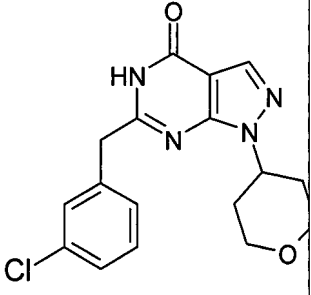
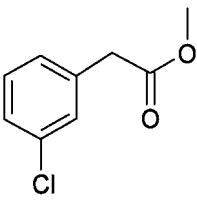
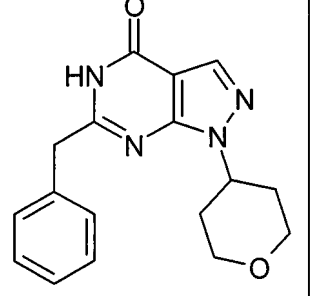
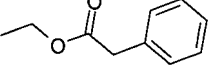
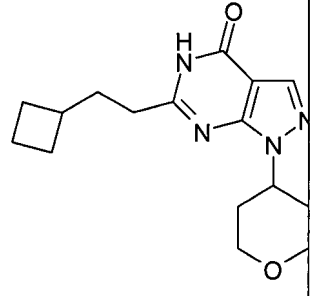
	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 22 mezcla racé- mica		Ej. 11D	Ejemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺
Ej. 23 mezcla racé- mica		Ej. 11D		1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺
Ej. 24		Ej. 11B		0,91 (Método 1)	346 (M+H) ⁺
Ej. 25		Ej. 11B	Ejemplo 5AI	1,17 (Método 1)	331 (M+H) ⁺
Ej. 26		Ej. 11B	Ejemplo 5AN	0,87 (Método 1)	301 (M+H) ⁺

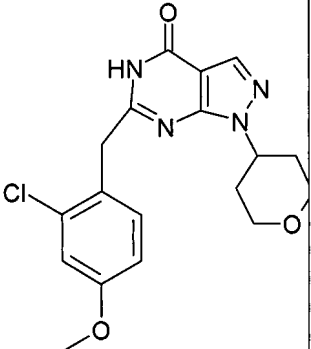
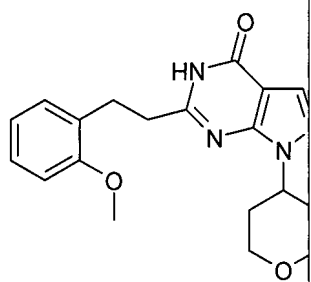
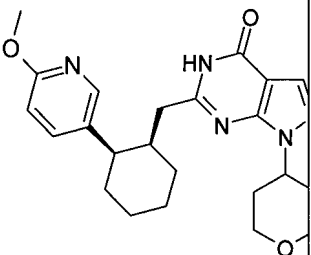
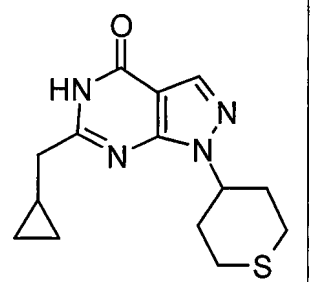
204

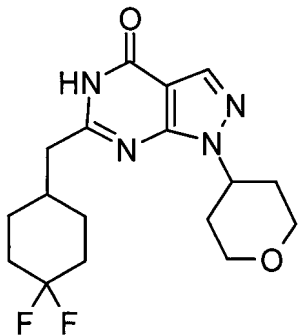
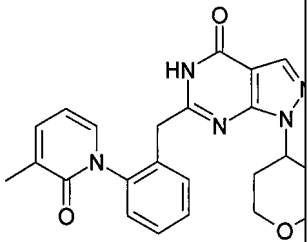
	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 27		Ej. 11B	Ejemplo 5AJ	1,17 (Método 1)	359 (M+H) ⁺
Ej. 28		Ej. 11B	Ejemplo 5AM	1,08 (Método 1)	327 (M+H) ⁺
Ej. 29		Ej. 11B		1,02 (Método 1)	263 (M+H) ⁺
Ej. 30 mezcla racé- mica		Ej. 11D	Ejemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺
Ej. 31 mezcla racé- mica		Ej. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	de tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 32 mezcla racé- mica		Ej. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ej. 33		Ej. 11B	Ejemplo 5AO	1,29 (Método 1)	375/377 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 34		Ej. 11B		1,11 (Método 1)	317 (M+H) ⁺
Ej. 35		Ej. 11B		1,17 (Método 1)	366 (M+H) ⁺
Ej. 36		Ej. 11B		1,36 (Método 1)	339 (M+H) ⁺

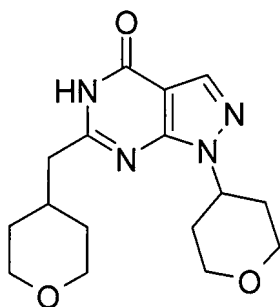
206

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 37		Ej. 11B	Ejemplo 5AL	1,3 (Método 1)	381/383 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 38		Ej. 11B	Ejemplo 5Z	1,44 (Método 1)	379/381/383 (Cl) ₂ (M+H) ⁺
Ej. 39		Ej. 11B		1,28 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Ej. 40		Ej. 11B		1,16 (Método 1)	311 (M+H) ⁺
Ej. 40-1		Ej. 11B	Ej. 5ALC	1,30 (Método 1)	303 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 40-2		Ej. 11B	Ejemplo 5ALB	1,31 (Método 1)	375 (M+H) ⁺
Ej. 40-3		Ej. 11B	Ejemplo 5ALD	1,25 (Método 1)	355 (M+H) ⁺
Ej. 40-4 mezcla cis, racé- mica		Ej. 11B	Ej. 5HA	1,18 (Método 1)	424 (M+H) ⁺
Ej. 40-5		Ej. 11IC	Ej. 5ALA	1,24 (método 1)	291 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida: pirazol	material de partida: éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Ej. 40-6		Ej. 11B	<u>Ejemplo 5TA</u>	1,22 (Método 1)	353 (M+H) ⁺
Ej. 40-7		Ej. 11B	<u>Ejemplo 5AP</u>	1,35 (Método 1)	418 (M+H) ⁺

Ejemplo 41

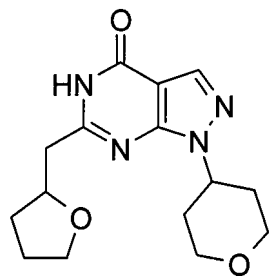
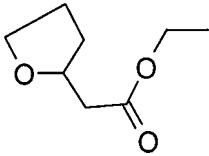
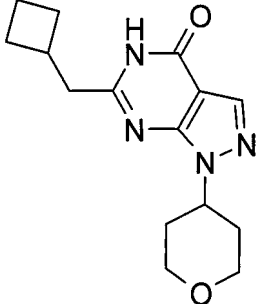
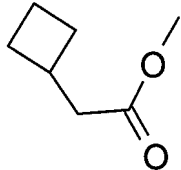
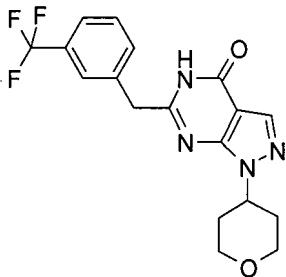
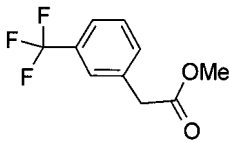


Se disolvieron 80 mg (0,38 mmol) del Ejemplo 11B en 1 mL de etanol absoluto, se añadieron 262 mg (1,52 mmol) de tetrahidropiran-4-il-acetato de etilo, y 45,1 mg (1,10 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 40 min en un horno de microondas. El enfriamiento a 20 °C fue seguido por evaporación del disolvente a presión reducida. Se trató el residuo con agua (10 mL), se acidificó con HCl (al 10 % en agua) y se extrajo dos veces con diclorometano (2 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se trituró el residuo con éter para dar 65 mg (53,7 %) del producto como un sólido blanco.

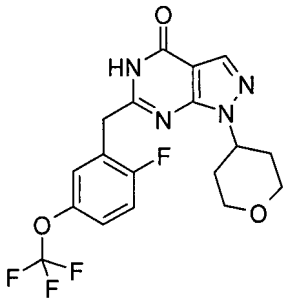
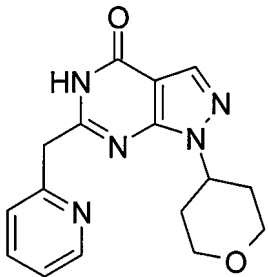
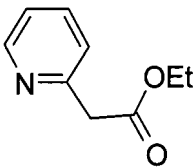
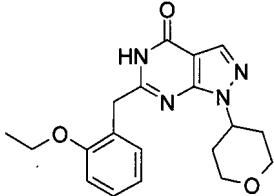
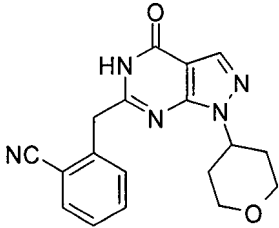
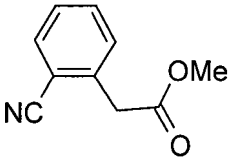
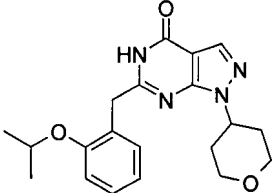
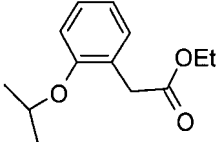
HPLC-MS (Método Grad_C8_NH4COOH): tiempo de retención: 1,89 min

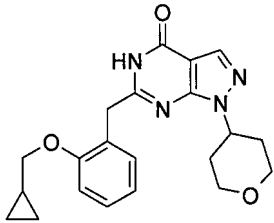
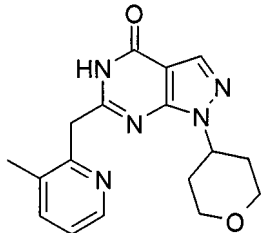
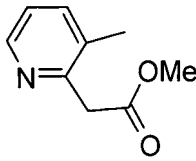
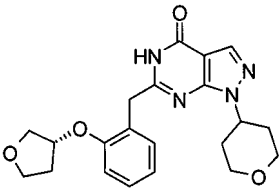
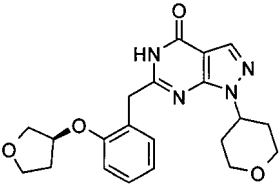
MS (ESI pos): m/z = 319 (M+H)⁺.

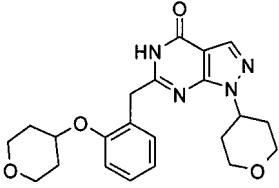
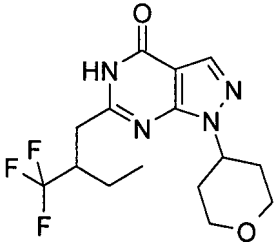
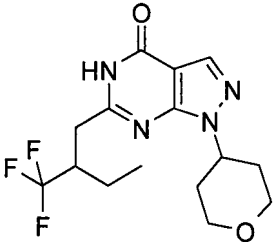
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 41, utilizando las correspondientes pirazolil-carboxamidas y ésteres como materiales de partida:

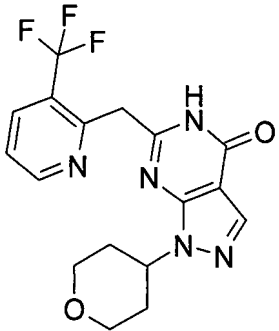
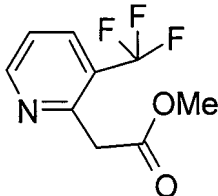
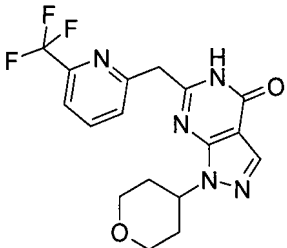
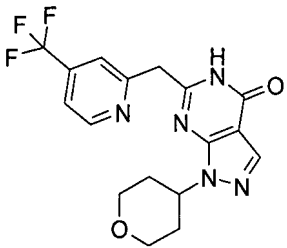
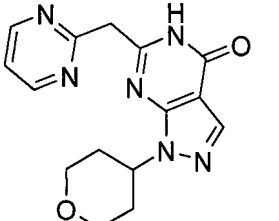
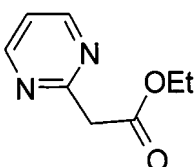
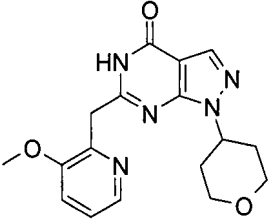
	Estructura	pirazolil-carboxamida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 42 mezcla racémica		Ej. 11B		2,02 (Método Grad_C8_NH4COOH)	305 (M+H) ⁺
Ej. 43		Ej. 11B		2,40 (Método Grad_C8_NH4COOH)	289 (M+H) ⁺
Ej. 44		Ej. 11B		3,06 (método Grad_C8_NH4COOH)	379 (M+H) ⁺

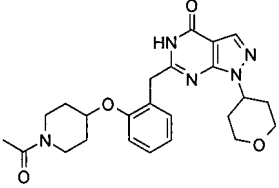
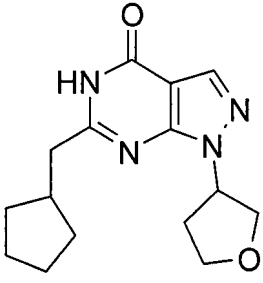
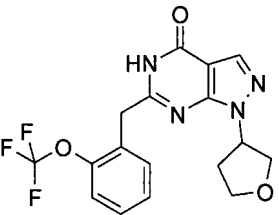
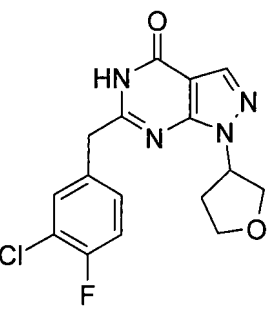
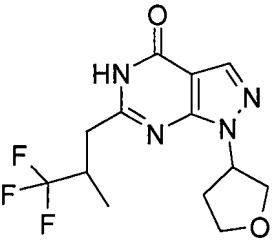
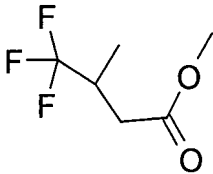
	Estructura	pirazolil-carboxamida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 45		Ej. 11B		3,04 (Método Grad_C8_NH4COOH)	379 (M+H) ⁺
Ej. 46 mezcla racémica		Ej. 11B		2,77 (Método Grad_C8_NH4COOH)	331 (M+H) ⁺
Ej. 47		Ej. 11B		2,21 (Método Grad_C8_NH4COOH)	275 (M+H) ⁺
Ej. 48 mezcla racémica		Ej. 11B	Ej. 5T	2,84 (Método Grad_C8_NH4COOH)	345 (M+H) ⁺
Ej. 49		Ej. 11B		2,57 (Método Grad_C8_NH4COOH)	341 (M+H) ⁺

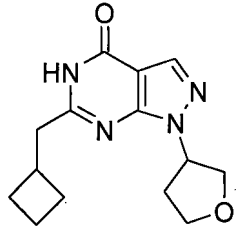
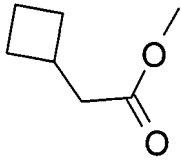
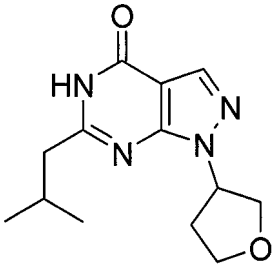
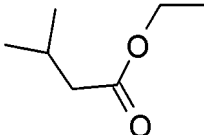
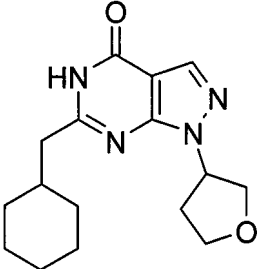
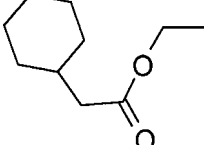
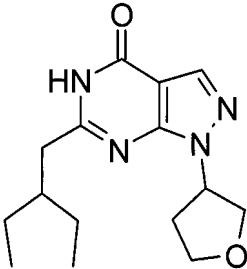
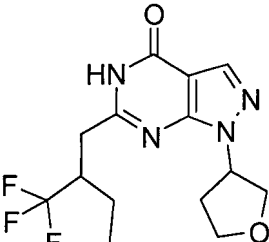
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
				)	
Ej. 50		Ej. 11B	Ej. 5E	3,02 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	413 (M+H) ⁺
Ej. 51		Ej. 11B		5,97 (Método 1E hidro)	312 (M+H) ⁺
Ej. 52		Ej. 11B	Ej. 5AK	2,75 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	355 (M+H) ⁺
Ej. 53		Ej. 11B		2,75 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	336 (M+H) ⁺
Ej. 54		Ej. 11B		3,15 (Método Grad_C8_	369 (M+H) ⁺

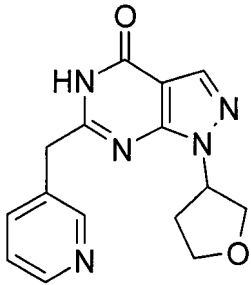
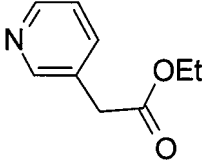
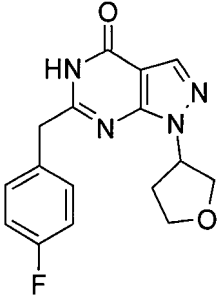
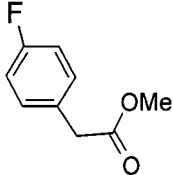
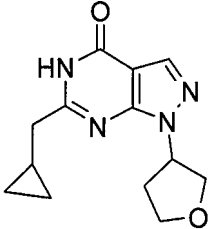
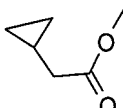
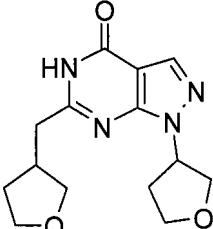
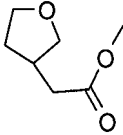
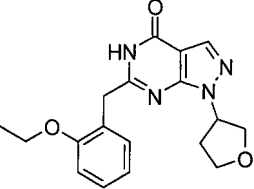
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
				NH ₄ COOH)	
Ej. 55		Ej. 11B	Ej. 5K	3,21 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	381 (M+H) ⁺
Ej. 56		Ej. 11B		6,52 (Método 1E hidro)	326 (M+H) ⁺
Ej. 57 Enantió mero R		Ej. 11B	Ej. 5M	2,64 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺
Ej. 58 Enantió mero S		Ej. 11B	Ej. 5L	2,64 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺

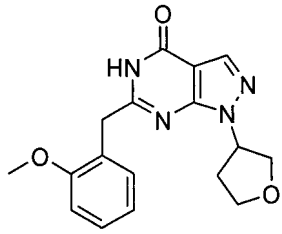
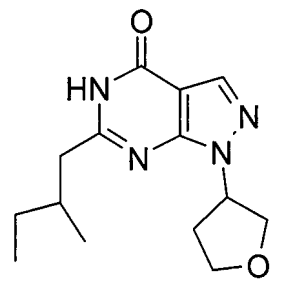
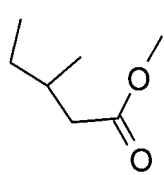
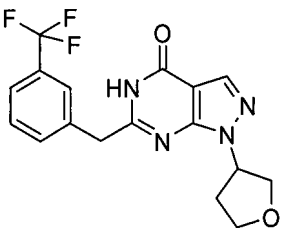
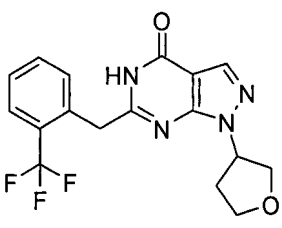
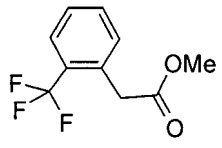
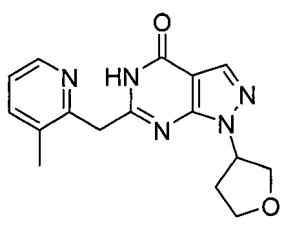
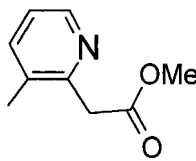
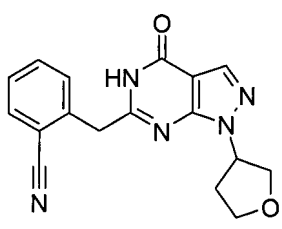
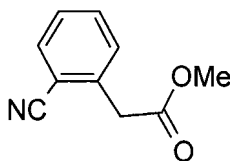
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 60		Ej. 11B	Ej. 5O	2,78 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	411 (M+H) ⁺
Ej. 61 Enantió mero A		Ej. 11B	Ej. 5A	2,68 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH) 15,32 (Quiral 1)	345 (M+H) ⁺
Ej. 62 Enantió mero B		Ej. 11B	Ej. 5D	2,68 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH) 18,74 (Quiral 1)	345 (M+H) ⁺

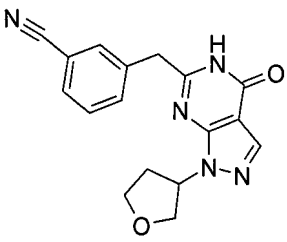
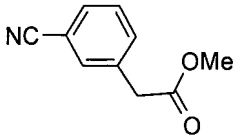
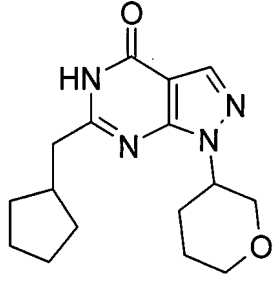
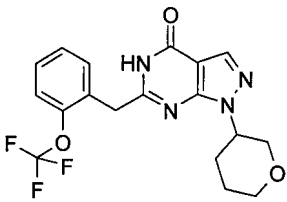
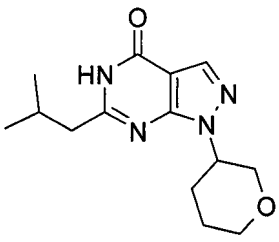
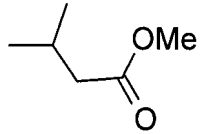
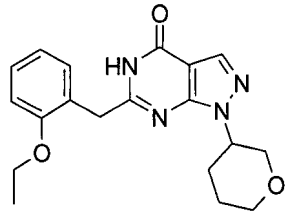
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 63		Ej. 11B		9,37 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺
Ej. 64		Ej. 11B	Ej. 5S	6,75 (Método 1E hidro)	380 (M+H) ⁺
Ej. 65		Ej. 11B	Ej. 5R	9,45 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺
Ej. 66		Ej. 11B		6,70 (Método 2F)	313 (M+H) ⁺
Ej. 67		Ej. 11B	Ej. 5Q	2,38 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	342 (M+H) ⁺

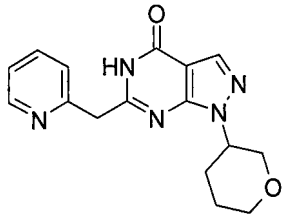
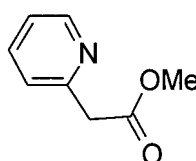
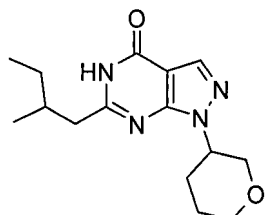
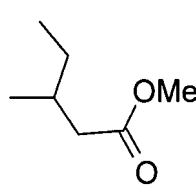
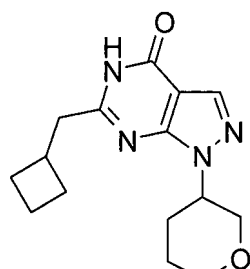
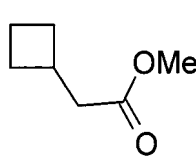
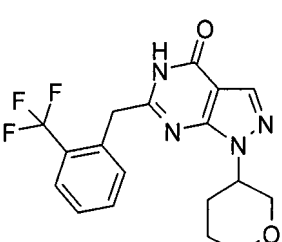
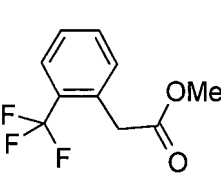
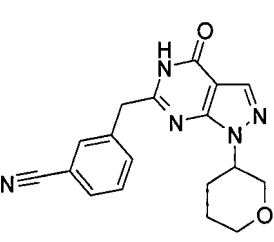
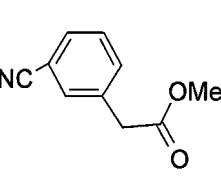
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 68		Ej. 11B	Ej. 5I	1,95 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	452 (M+H) ⁺
Ej. 69 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5AC	7,30 (Método 1E)	289 (M+H) ⁺
Ej. 70 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5AE	7,70 (Método 1E fusión)	381 (M+H) ⁺
Ej. 71 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5F	7,68 (Método 1E fusión)	349 (M+H) ⁺
Ej. 72 mezcla de estereo isó- meros		Ej. 11E		9,82 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺

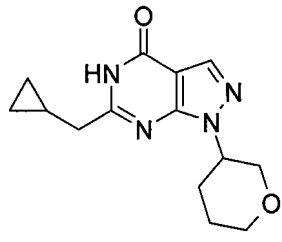
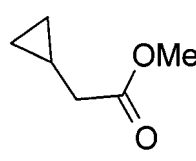
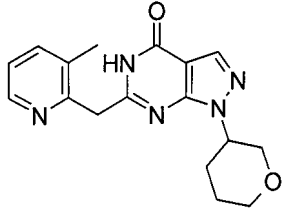
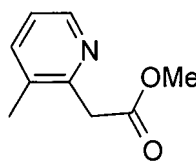
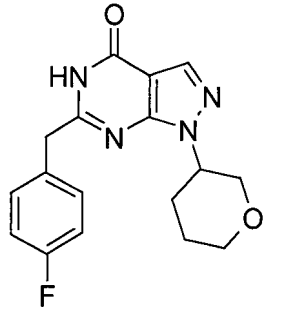
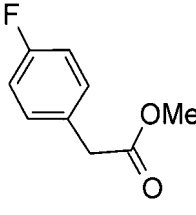
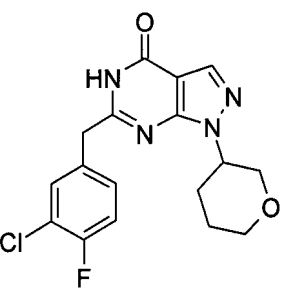
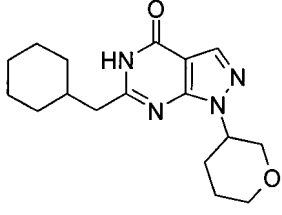
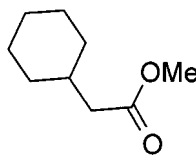
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 73 mezcla racé- mica		Ej. 11E		9,44 (Método 2F)	275 (M+H) ⁺
Ej. 74 mezcla racé- mica		Ej. 11E		8,89 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Ej. 75 mezcla racé- mica		Ej. 11E		10,69 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Ej. 76 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5H	10,57 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 77 mezcla de estereo isó- meros		Ej. 11E	Ej. 5T	10,55 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 78 mezcla racé- mica		Ej. 11E		4,83 (Método 1E hidro)	298 (M+H) ⁺
Ej. 79 mezcla racé- mica		Ej. 11E		7,10 (Método 1E fusión)	315 (M+H) ⁺
Ej. 80 mezcla racé- mica		Ej. 11E		5,97 (Método 1E fusión)	261 (M+H) ⁺
Ej. 81 mezcla de estereo isó- meros		Ej. 11E		4,73 (Método 1E hidro)	291 (M+H) ⁺
Ej. 82 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5AK	7,37 (Método 1E hidro)	341 (M+H) ⁺

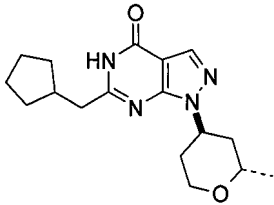
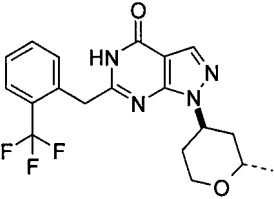
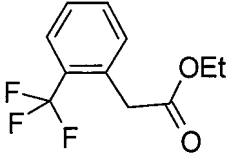
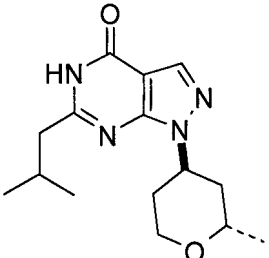
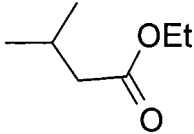
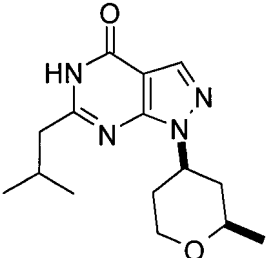
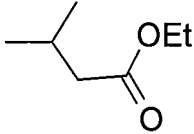
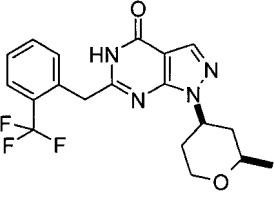
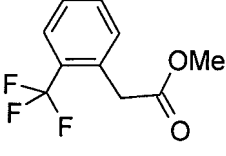
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 83 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5AD	6,85 (Método 1E hidro)	327 (M+H) ⁺
Ej. 84 mezcla de estereo isó- meros		Ej. 11E		6,88 (Método 1E hidro)	277 (M+H) ⁺
Ej. 85 mezcla racé- mica		Ej. 11E	Ej. 5AH	7,93 (Método 1E hidro)	365 (M+H) ⁺
Ej. 86 mezcla racé- mica		Ej. 11E		10,93 (Método 2F)	365 (M+H) ⁺
Ej. 87 mezcla racé- mica		Ej. 11E		5,43 (Método 1E hidro)	312 (M+H) ⁺
Ej. 88 mezcla racé-		Ej. 11E		5,43 (Método	312 (M+H) ⁺

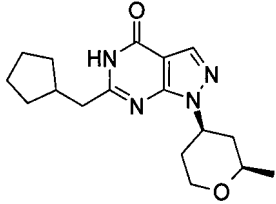
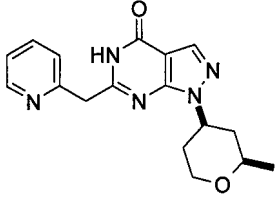
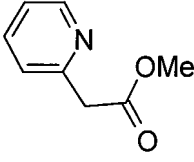
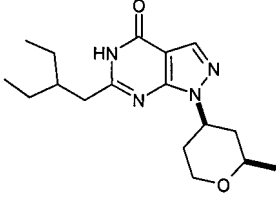
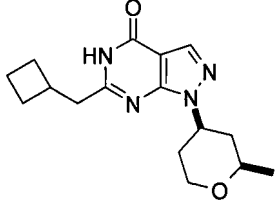
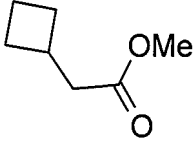
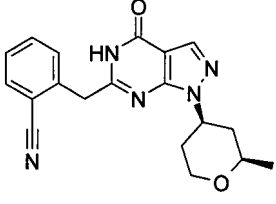
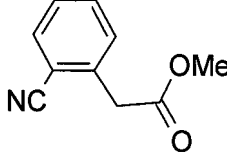
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
mica				1E hidro)	
Ej. 89 mezcla racé- mica		Ejemplo 11E		5,28 (Método 1E hidro)	322 (M+H) ⁺
Ej. 90 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5AC	8 (Método 1E hidro)	303 (M+H) ⁺
Ej. 91 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5AE	8,45 (Método 1E hidro)	395 (M+H) ⁺
Ej. 92 mezcla racé- mica		Ej. 11F		6,93 (Método 1E hidro)	277 (M+H) ⁺
Ej. 93 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5AK	8,20 (Método 1E hidro)	355 (M+H) ⁺

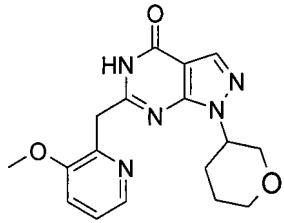
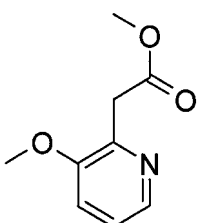
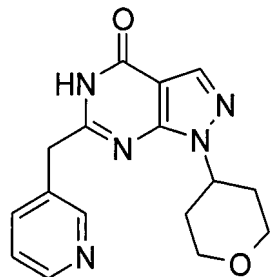
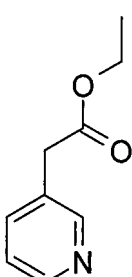
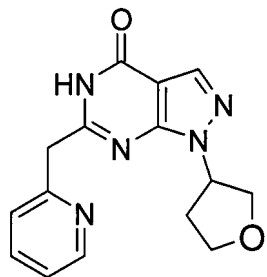
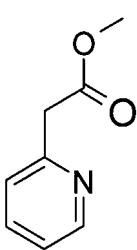
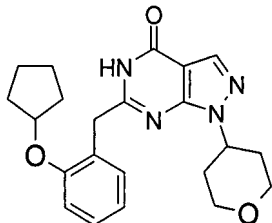
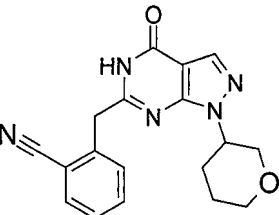
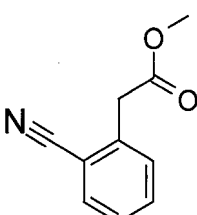
	Estructura	pirazolil-carboxamida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 94 mezcla racémica		Ej. 11F		6,28 (Método 1E hidro)	312 (M+H) ⁺
Ej. 95 mezcla de estereo isómeros		Ej. 11F		7,70 (Método 1E hidro)	291 (M+H) ⁺
Ej. 96 mezcla racémica		Ej. 11F		7,33 (Método 1E hidro)	289 (M+H) ⁺
Ej. 97 mezcla racémica		Ej. 11F		8,17 (Método 1E hidro)	379 (M+H) ⁺
Ej. 98 mezcla racémica		Ej. 11F		6,80 (Método 1E hidro)	336 (M+H) ⁺

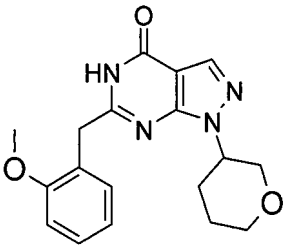
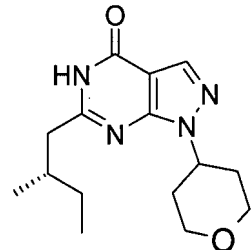
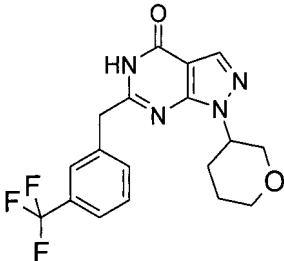
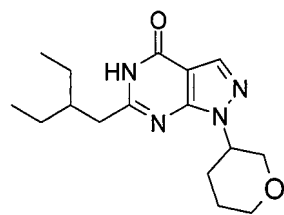
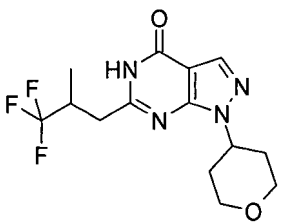
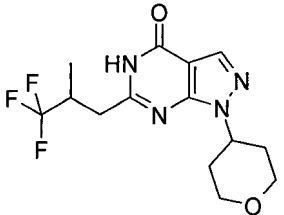
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 99 mezcla racé- mica		Ej. 11F		6,43 (Método 1E hidro)	275 (M+H) ⁺
Ej. 100 mezcla racé- mica		Ej. 11F		2,38 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺
Ej. 101 mezcla racé- mica		Ej. 11F		7,52 (Método 1E hidro)	329 (M+H) ⁺
Ej. 102 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5F	8,28 (1E hidro)	363 (M+H) ⁺
Ej. 103 mezcla racé- mica		Ej. 11F		8,70 (Método 1E hidro)	317 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil-carboxamida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 104 mezcla racémica		Ej. 11G	Ej. 5AC	8,57 (Método 1E hidro)	331 (M+H) ⁺
Ej. 105 mezcla racémica		Ej. 11G	Ej. 5AK	8,62 (Método 1E hidro)	383 (M+H) ⁺
Ej. 106 mezcla racémica		Ej. 11G	Iso-valerato de metilo 	7,58 (Método 1E hidro)	305 (M+H) ⁺
Ej. 108 mezcla racémica		Ej. 11G	Éster metílico del ácido ciclo-butil-acético 	7,93 (Método 1E)	317 (M+H) ⁺
Ej. 111 mezcla trans; racémica		Ej. 11H		2,05 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺

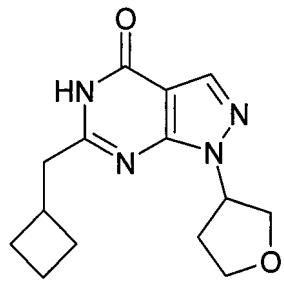
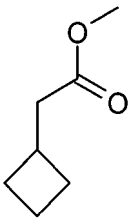
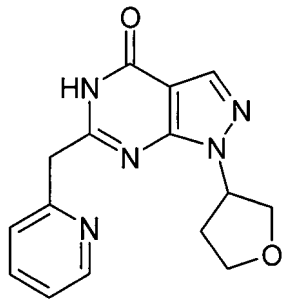
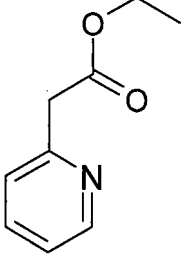
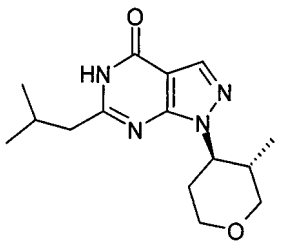
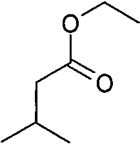
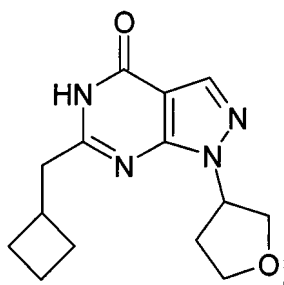
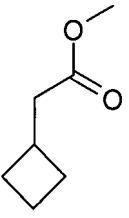
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 112 mezcla trans; racé- mica		Ej. 11H	Ej. 5AC	8,25 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Ej. 113 mezcla trans; racé- mica		Ej. 11H		8,42 (Método 1E hidro)	393 (M+H) ⁺
Ej. 114 mezcla trans; racé- mica		Ej. 11H		7,15 (Método 1E hidro)	291 (M+H) ⁺
Ej. 115 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I		9,90 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 116 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I		8,18 (Método 1E hidro)	393 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 117 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I	Ej. 5AC	7,98 (Método 1E hidro)	317 (M+H) ⁺
Ej. 118 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I		5,80 (Método 1E hidro)	326 (M+H) ⁺
Ej. 119 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I	Ej. 5H	8,42 (Método 1E hidro)	319 (M+H) ⁺
Ej. 120 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I		7,33 (Método 1E hidro)	303 (M+H) ⁺
Ej. 121 mezcla cis; racé- mica		Ej. 11I		9,91 (Método 2F)	350 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 122 mezcla racé- mica		Ej. 11F		6,95 (Método 2F)	342 (M+H) ⁺
Ej. 123		Ej. 11B		2,12 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	312 (M+H) ⁺
Ej. 124 mezcla racé- mica		Ej. 11E		4,98 (Método 1E hidro)	298 (M+H) ⁺
Ej. 125		Ej. 11B	Ej. 5P	8,72 (Método 1E hidro)	395 (M+H) ⁺
Ej. 126 mezcla racé- mica		Ej. 11F		9,72 (Método 2F)	336 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 127 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5AB	7,62 (Método 1E hidro)	341 (M+H) ⁺
Ej. 128 Enantió- mero S		Ej. 11B	Ej. 5G	9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 129 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5AF	11,56 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺
Ej. 130 mezcla racé- mica		Ej. 11F	Ej. 5H	8,38 (Método 1E hidro)	305 (M+H) ⁺
Ej. 131 Enantió- mero A		Ej. 11B	Ej. 5B	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Ej. 132 Enantió- mero B		Ej. 11B	Ej. 5C	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺

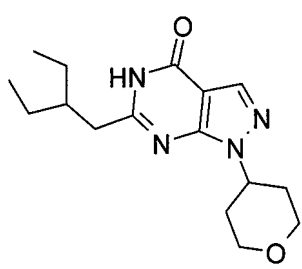
	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 132-1 mezcla cis, racé- mica		Ej. 11IA		9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 132-2 mezcla cis, racé- mica		Ej. 11IA	Ej. 5AC	10,96 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Ej. 132-3 Enantió- mero A		Ej. 15A		8,84 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Ej. 132-4 Enantió- mero B		Ej. 16A		8,96 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Ej. 132-5 mezcla trans, racé- mica		Ej. 11IB	Ej. 5AC	10,21 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺

	Estructura	pirazolil- carboxa- mida	Éster	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 132-6 Enantió mero B		Ej. 16A		7,15 (Método 1E hidro)	275 (M+H) ⁺
Ej. 132-7 Enantió mero B		Ej. 16A		5,68 (Método 1E hidro)	298 (M+H) ⁺
Ej. 132-8 mezcla trans, racé- mica		Ej. 11IB		9,23 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Ej. 132-9 Enantió mero A		Ej. 15A		8,83 (Método 2L)	275 (M+H) ⁺

Ejemplo 133

6-(2-Etil-butil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

229



Se mezcló el Ejemplo 11B (0,1 g, 0,48 mmol) con ácido polifosfórico (1,0 g) y se añadió ácido 2-(trifluorometoxi)fenilacético (248 mg, 1,9 mmol). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 16 horas. Se bajó la temperatura a 20 °C y se ajustó el valor de pH a 7 por adición de amoníaco (solución al 30 % en agua). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 mL) y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía rápida. Eluyente: hexano/acetato de etilo 40/60.

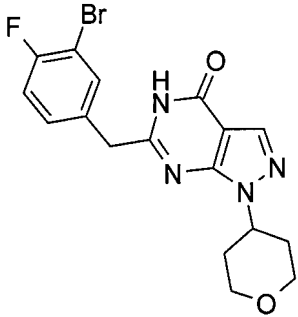
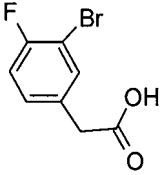
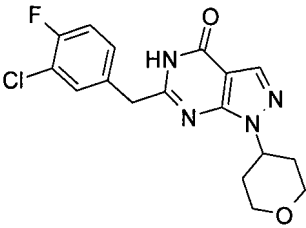
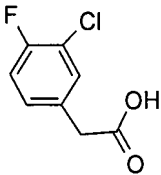
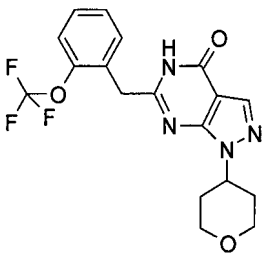
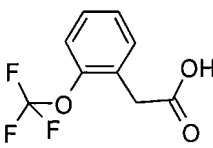
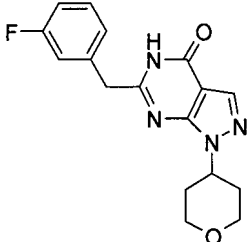
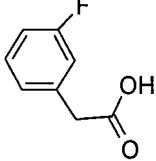
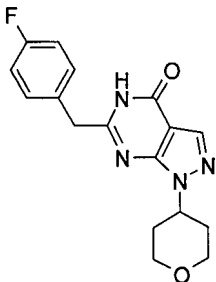
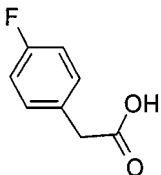
Se obtuvieron 23,5 mg (16 %) como un sólido blanco

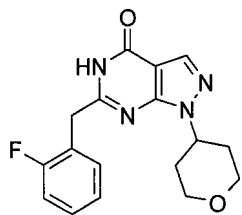
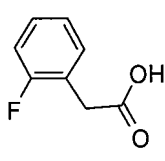
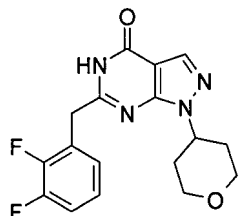
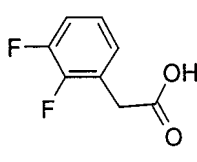
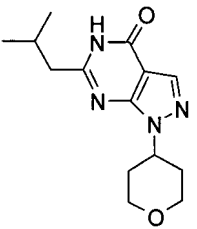
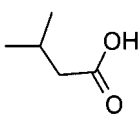
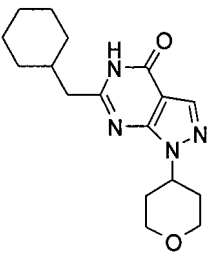
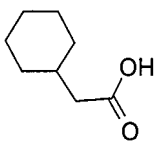
HPLC-MS (1E) tiempo de retención: 6,77 min

MS (APCI pos): m/z = 305 (M+H)+

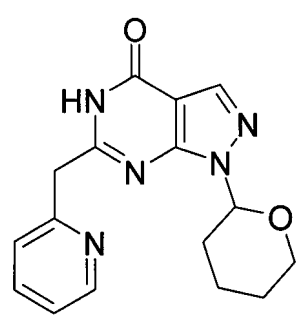
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 133, utilizando los correspondientes ácidos carboxílicos como materiales de partida:

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 134			6,37 (Método 1E)	303 (M+H) ⁺
Ejemplo 135 mezcla racémica			5,95 (Método 1E)	291 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 136			6,57 (Método 1E)	407 (M+H) ⁺
Ejemplo 137			6,48 (Método 1E)	363 (M+H) ⁺
Ejemplo 138			6,72 (Método 1E)	395 (M+H) ⁺
Ejemplo 139			2,71 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺
Ejemplo 140			2,77 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 141			2,90 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	329 (M+H) ⁺
Ejemplo 142			3,07 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	347 (M+H) ⁺
Ejemplo 143			2,71 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	277 (M+H) ⁺
Ejemplo 144			3,28 (Método Grad_C8_NH ₄ COO H)	317 (M+H) ⁺

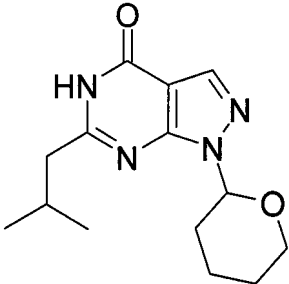
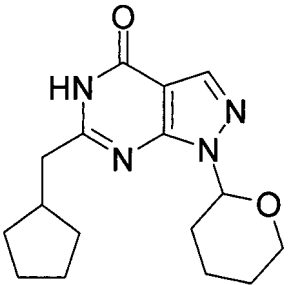
Ejemplo 145, mezcla racémica

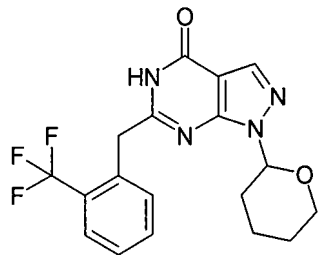
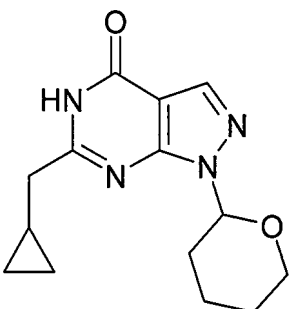
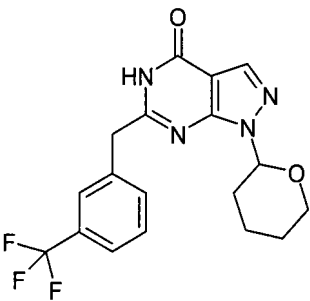


Se mezclaron 106 mg (0,47 mmol) del Ejemplo 12V con 4 mL de acetato de etilo y 0,5 mL de dimetilformamida, se añadieron 51 mg (0,61 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano y 88,4 mg (0,51 mmol) de ácido p-toluenosulfónico. Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió acetato de etilo y se lavó la mezcla con hidrogenocarbonato de sodio saturado y con cloruro de sodio saturado. Se evaporó la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC-MS preparativa. Se obtuvieron 31,5 mg (21,7 %).

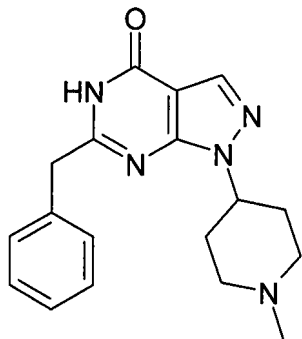
MS (APCI pos): m/z = 312 (M+H)+
HPLC-MS (Método 2F) tiempo de retención: 8,26 min

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 145, utilizando las correspondientes pirazolopirimidinonas como materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 146 mezcla racémica		Ejemplo 12W	9,99 (Método 2F)	277 (M+H) ⁺
Ej. 147 mezcla racémica		Ejemplo 12X	10,98 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 147-1 mezcla racémica		Ejemplo 12Y	10,98 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Ejemplo 147-2 mezcla racémica		Ejemplo 12AA	9,56 (Método 2F)	275 (M+H) ⁺
Ejemplo 147-3 mezcla racémica		Ejemplo 12Z	11,62 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺

Ejemplo 148



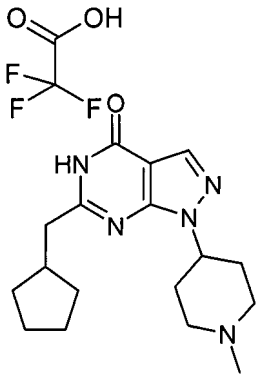
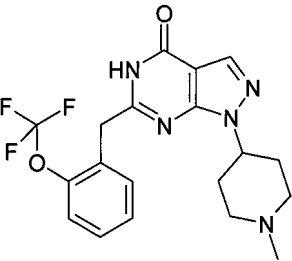
Se disolvieron 160 mg (470 mmol) del Ejemplo 12E en 10 mL de metanol y se añadieron 350 mg de níquel Raney. Se hidrogenó la mezcla de reacción a

temperatura ambiente durante 6 h, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 100 mg (65 %) del producto.

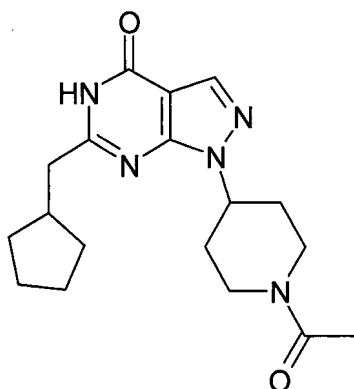
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,95 min

MS (ESI pos): m/z = 324 (M+H)

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 148, utilizando los correspondientes N-óxidos como materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 149		Ejemplo 12D	0,95 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Ej. 150		Ejemplo 12F	1,11 (Método 1)	408 (M+H) ⁺

Ejemplo 151



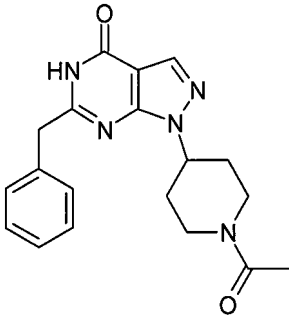
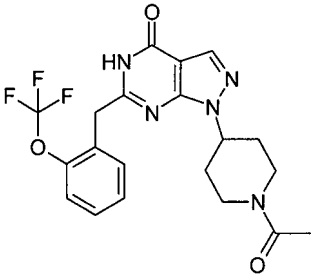
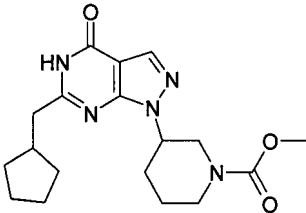
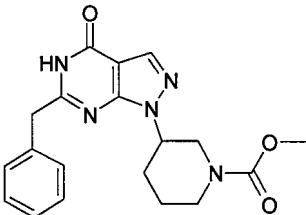
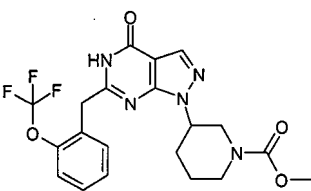
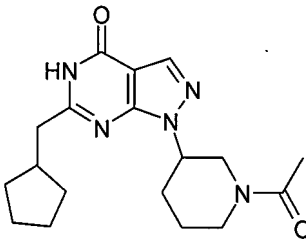
Se disolvieron 62 mg (150 μ mol) del Ejemplo 13B en 4 mL de diclorometano, se añadieron 22,5 μ L (300 μ mol) de cloruro de acetilo y 42 μ L (300 μ mol) de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 28 mg (55 %) del producto.

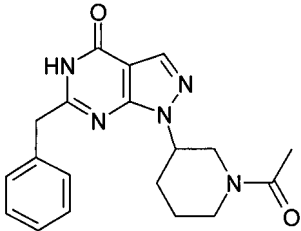
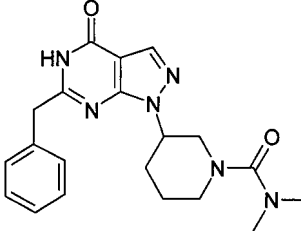
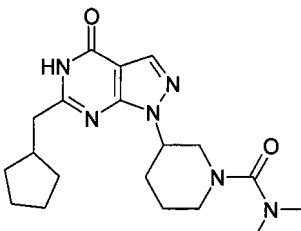
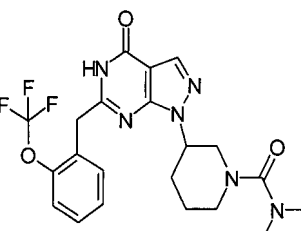
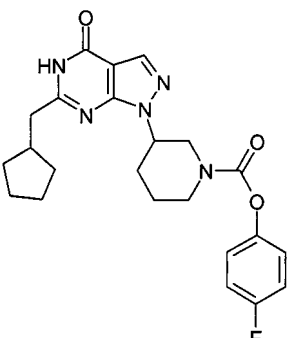
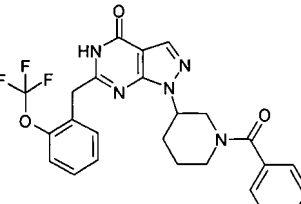
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,18 min

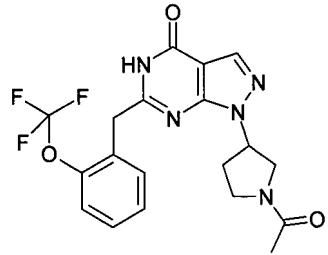
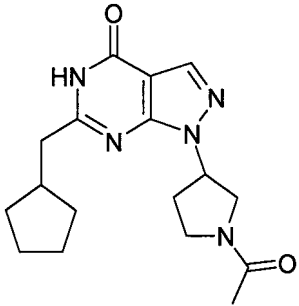
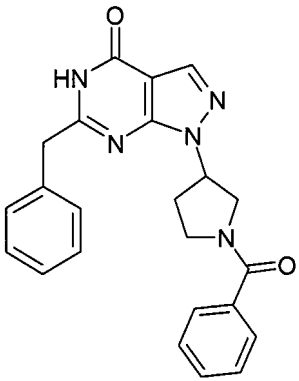
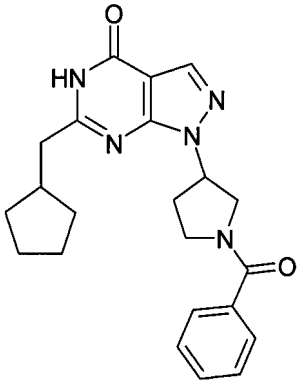
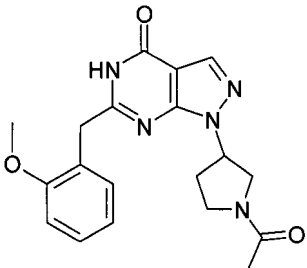
MS (ESI pos): m/z = 344 ($M+H$)⁺

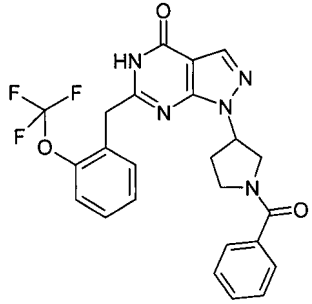
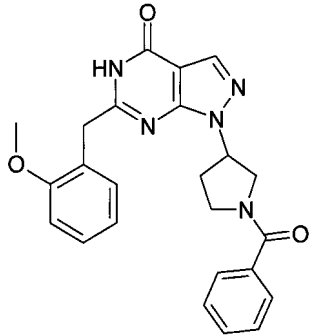
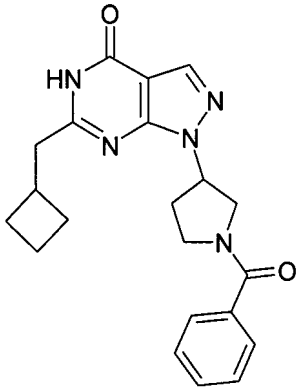
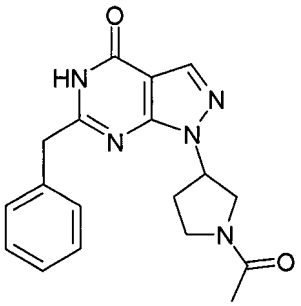
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 151, utilizando los correspondientes materiales de partida. Será evidente que cuando no se ha introducido cloruro de acetilo como agente acilante para todos los compuestos, se utilizaron otros agentes acilantes como metoxicloroformiato, cloruro de aminocarbonilo sustituido o insustituido, cloruro de fenoxycarbonilo sustituido o insustituido, cloruro de benzoilo sustituido o insustituido, comercialmente disponibles.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 152		Ejemplo 13K	1,09 (Método 1)	352 (M+H) ⁺
Ej. 153		Ejemplo 13L	1,25 (Método 1)	436 (M+H) ⁺
Ej. 154 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,38 (Método 1)	360 (M+H) ⁺
Ej. 155 mezcla racémica		Ejemplo 13D	1,30 (Método 1)	368 (M+H) ⁺
Ej. 156 mezcla racémica		Ejemplo 13E	1,44 (Método 1)	452 (M+H) ⁺
Ej. 157 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,20 (Método 1)	344 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 158 mezcla racémica		Ejemplo 13D	1,16 (Método 1)	352 (M+H) ⁺
Ej. 159 mezcla racémica		Ejemplo 13D	1,25 (Método 1)	381 (M+H) ⁺
Ej. 160 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,30 (Método 1)	373 (M+H) ⁺
Ej. 161 mezcla racémica		Ejemplo 13E	1,38 (Método 1)	465 (M+H) ⁺
Ej. 162 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,62 (Método 1)	440 (M+H) ⁺
Ej. 163 mezcla racémica		Ejemplo 13E	1,48 (Método 1)	498 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 164 mezcla racémica		Ejemplo 13G	1,23 (Método 1)	422 (M+H) ⁺
Ej. 165 mezcla racémica		Ejemplo 13A	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Ej. 166 mezcla racémica		Ejemplo 13F	1,28 (Método 1)	400 (M+H) ⁺
Ej. 167 mezcla racémica		Ejemplo 13A	1,36 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 168 mezcla racémica		Ejemplo 13H	1,1 (Método 1)	368 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 169 mezcla racémica		Ejemplo 13G	1,44 (Método 1)	484 (M+H) ⁺
Ej. 170 mezcla racémica		Ejemplo 13H	1,32 (Método 1)	430 (M+H) ⁺
Ej. 171 mezcla racémica		Ejemplo 13I	1,29 (Método 1)	378 (M+H) ⁺
Ej. 172 mezcla racémica		Ejemplo 13F	1,07 (Método 1)	338 (M+H) ⁺

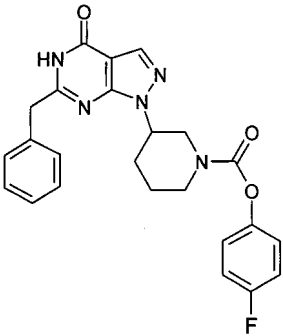
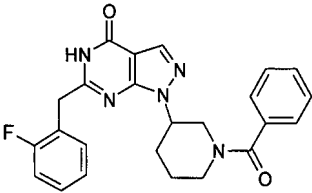
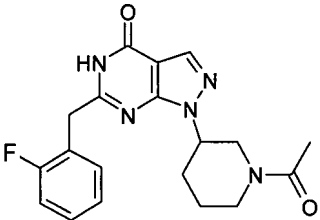
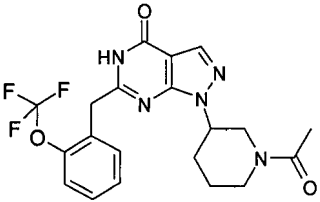
240

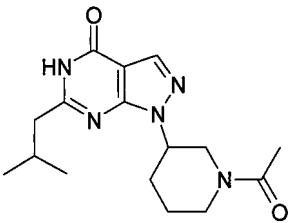
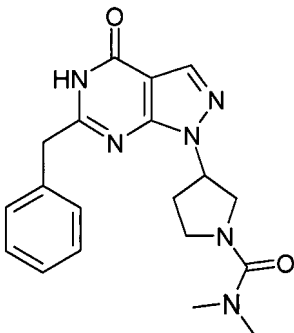
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 173 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13M	1,25 (Método 1)	386 (M+H) ⁺
Ej. 174 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13M	1,44 (Método 1)	448 (M+H) ⁺
Ej. 175 mezcla racémica		Ejemplo 13N	1,04 (Método 1)	415 (M+H) ⁺
Ej. 176 mezcla racémica		Ejemplo 13N	0,84 (Método 1)	353 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 177 mezcla racémica		Ejemplo 13O	1,31 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Ej. 178 mezcla racémica		Ejemplo 13P	1,43 (Método 1)	458 (M+H) ⁺
Ej. 179 mezcla racémica		Ejemplo 13P	1,24 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Ej. 180 mezcla racémica		Ejemplo 13Q	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺

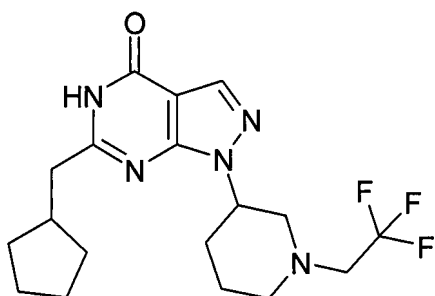
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 181 mezcla racémica		Ejemplo 13Q	1,34 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 182 mezcla racémica		Ejemplo 13D	1,35 (Método 1)	414 (M+H) ⁺
Ej. 183 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,41 (Método 1)	406 (M+H) ⁺
Ej. 184 mezcla racémica		Ejemplo 205	1,30 (Método 1)	420 (M+H) ⁺

243

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 185 mezcla racémica		Ejemplo 13D	1,53 (Método 1)	448 (M+H) ⁺
Ej. 186 mezcla racémica		Ejemplo 204	1,35 (Método 1)	432 (M+H) ⁺
Ej. 187 mezcla racémica		Ejemplo 204	1,15 (Método 1)	370 (M+H) ⁺
Ej. 188 mezcla racémica		Ejemplo 13E	1,29 (Método 1)	436 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 189 mezcla racémica		Ejemplo 13O	1,08 (Método 1)	318 (M+H) ⁺
Ej. 190 mezcla racémica		Ejemplo 13F	1,18 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Ejemplo 191, mezcla racémica



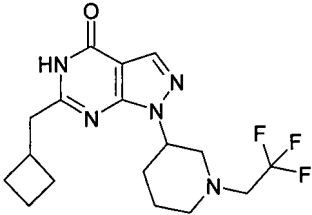
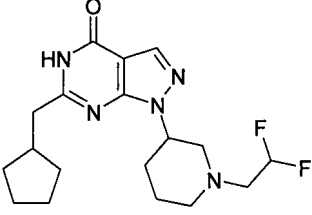
Se disolvieron 60 mg (0,2 mmol) del Ejemplo 13C en 5 mL de xileno y se añadieron gota a gota 57 mg (0,2 mmol) de 2,2,2-trifluoroetil-triclorometanosulfonato. Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C y se agitó durante 5 h. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 24,8 mg (32 %) del producto.

24⁵

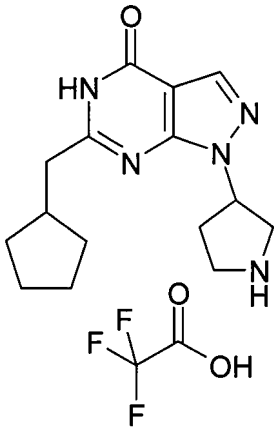
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,45 min

MS (ESI pos): m/z = 384 (M+H)+

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 191, utilizando los correspondientes materiales de partida.

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 192 mezcla racémica		Ejemplo 13Q	1,35 (Método 1)	370 (M+H) ⁺
Ej. 193 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,07 (Método 1)	366 (M+H) ⁺

Ejemplo 194, mezcla racémica

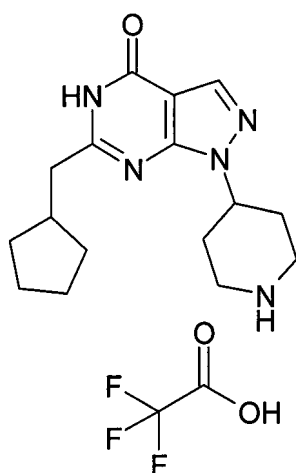


Se disolvieron 400 mg (1,35 mmol) del Ejemplo 11A en 8 mL de etanol absoluto, se añadieron 840 mg (5,4 mmol) del Ejemplo 5AC y 220 mg (5,5 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla de reacción a 150 °C durante 30 min en un horno de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 4 N. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 250 mg (46 %) del producto como un sólido blanco.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 288 (M+H)+

Ejemplo 195

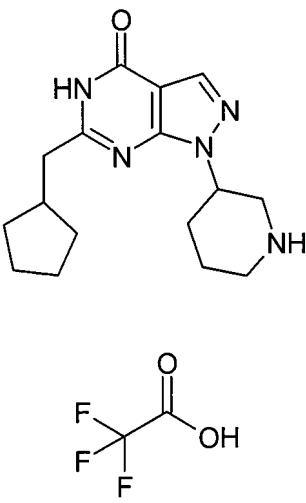
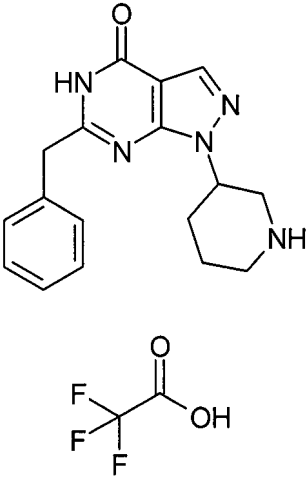


Se disolvieron 330 mg (0,82 mmol) del Ejemplo 12A en 3 mL de diclorometano y se añadió 1 mL de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 240 mg (70 %) del producto.

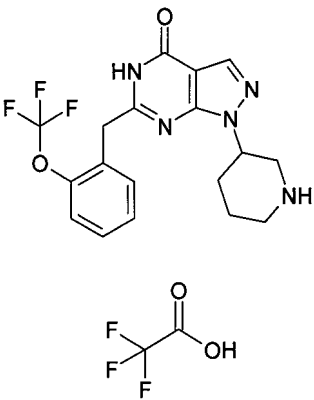
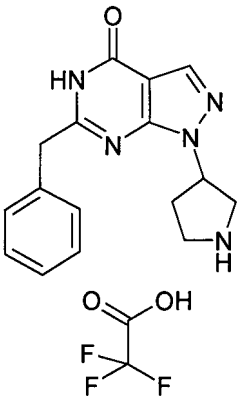
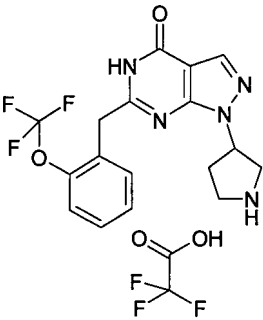
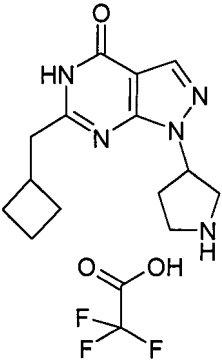
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,96 min

MS (ESI pos): m/z = 302 (M+H)+

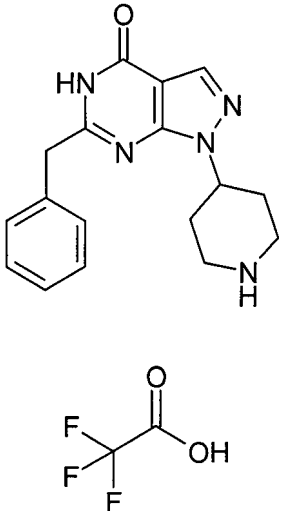
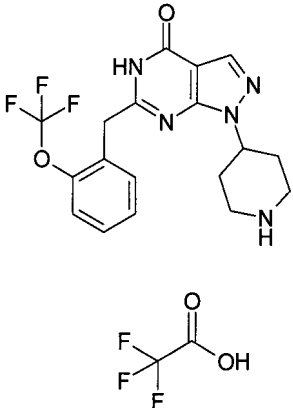
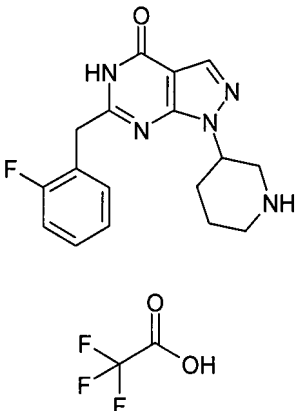
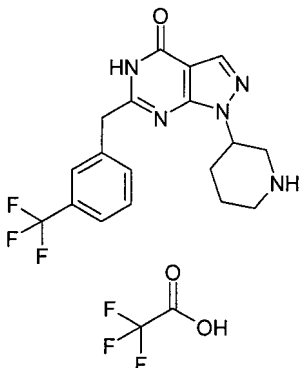
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 195, utilizando las correspondientes aminas protegidas con Boc como materiales de partida

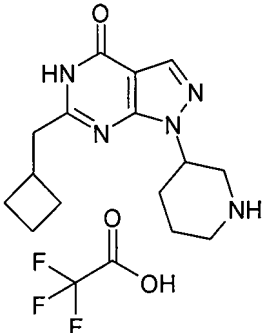
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 196 mezcla racémica		Ejemplo 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺
Ej. 197 mezcla racémica		Ejemplo 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺

248

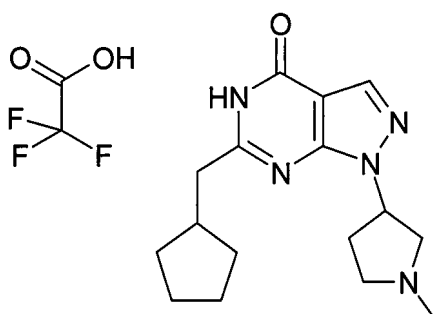
Ej. 198 mezcla racémica		Ejemplo 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Ej. 199 mezcla racémica		Ejemplo 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H) ⁺
Ej. 200 mezcla racémica		Ejemplo 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Ej. 201 mezcla racémica		Ejemplo 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H) ⁺

249

Ej. 202		Ejemplo 12B	0,92 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 203		Ejemplo 12C	1,07 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Ej. 204 mezcla racémica		Ejemplo 12Q	0,95 (Método 1)	328 (M+H) ⁺
Ej. 205 mezcla racémica		Ejemplo 12R	1,13 (Método 1)	378 (M+H) ⁺

Ej. 206 mezcla racémica		Ejemplo 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H) ⁺
-------------------------------	---	-------------	-----------------------	------------------------

Ejemplo 207, mezcla racémica

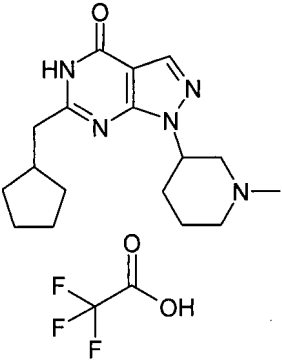
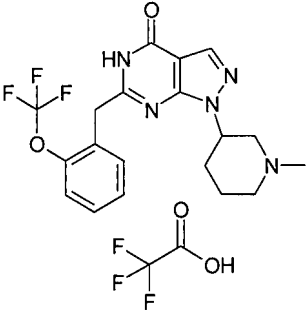
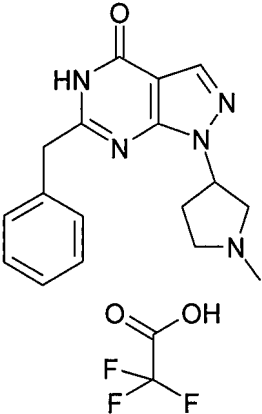
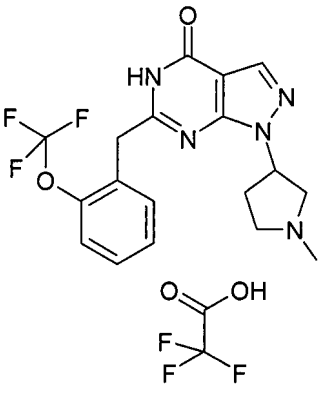


Se disolvieron 50 mg (120 mmol) del Ejemplo 13A en 5 mL de diclorometano y se añadieron 15 mg (500 mmol) de formaldehído. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 15 μ L (260 mmol) de ácido acético y 35 mg (160 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo). Se obtuvieron 34 mg (65 %) del producto.

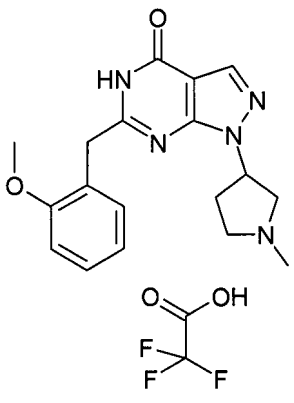
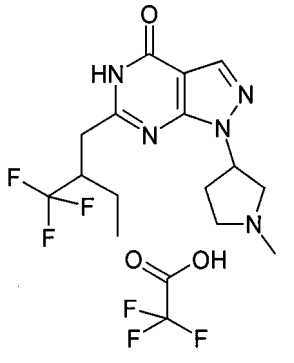
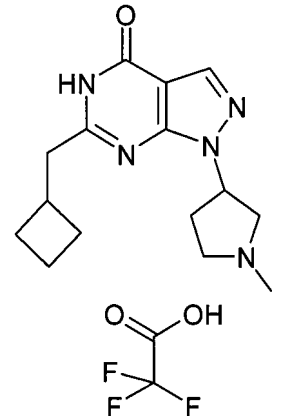
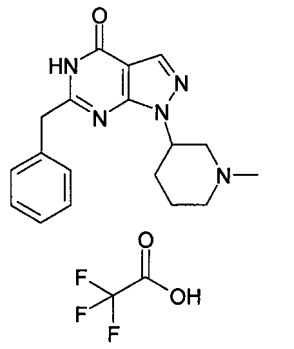
HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,99 min

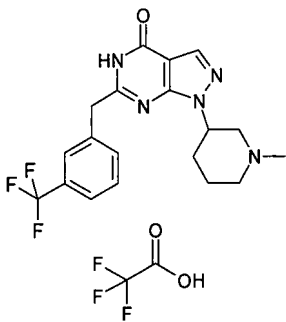
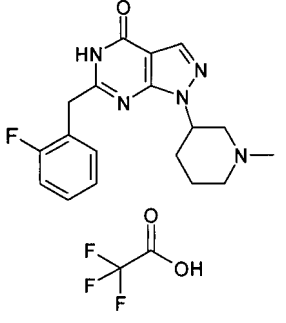
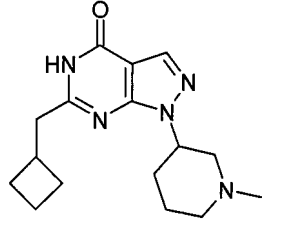
MS (ESI pos): m/z = 302 (M+H)⁺

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a la preparación del Ejemplo 207 utilizando las correspondientes aminas como materiales de partida

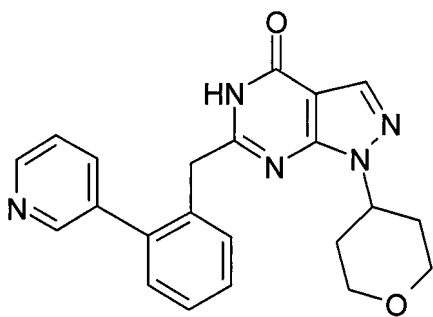
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 208 mezcla racémica		Ejemplo 13C	1,02 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Ej. 209 mezcla racémica		Ejemplo 13E	1,13 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Ej. 210 mezcla racémica		Ejemplo 13F	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Ej. 211 mezcla racémica		Ejemplo 13G	1,11 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

252

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 212 mezcla racémica		Ejemplo 13H	0,98 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Ej. 213 mezcla de estereoisómeros		Ejemplo 13J	1,02 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Ej. 214 mezcla racémica		Ejemplo 13I	0,91 (Método 1)	288 (M+H) ⁺
Ej. 215 mezcla racémica		Ejemplo 13D	0,97 (Método 1)	324 (M+H) ⁺

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ej. 216 mezcla racémica		Ejemplo 205	1,16 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Ej. 217 mezcla racémica		Ejemplo 204	0,98 (Método 1)	342 (M+H) ⁺
Ej. 218 mezcla racémica		Ejemplo 13Q	0,95 (Método 1)	302 (M+H) ⁺

Ejemplo 219



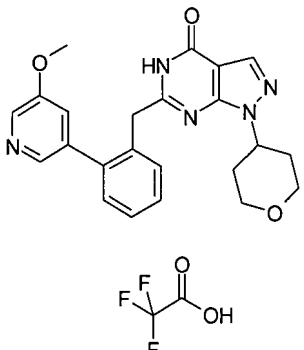
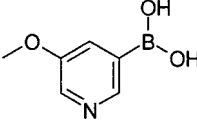
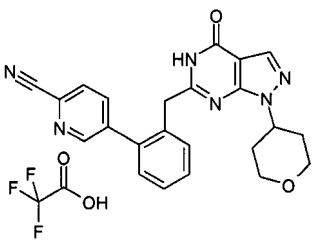
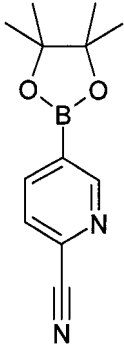
Bajo una atmósfera de argón, se combinaron 100 mg (0,26 mmol) del ejemplo 5, 95 mg (0,77 mmol) de ácido piridin-3-borónico, 310 µL (2,41 mmol) de solución acuosa de carbonato de sodio (2 M), 5 mL de dioxano y 20 mg (0,02 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0). Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C

durante 35 min en un horno de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción sobre celita. Se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa. Se obtuvieron 82 mg (83 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,00 min

MS (ESI pos): m/z = 388 (M+H)+

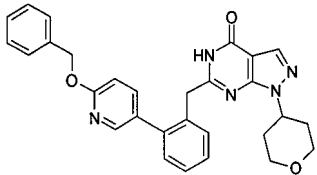
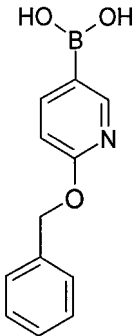
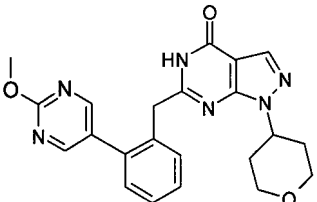
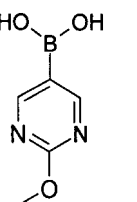
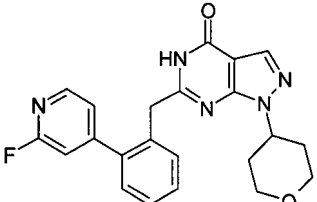
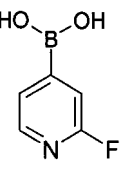
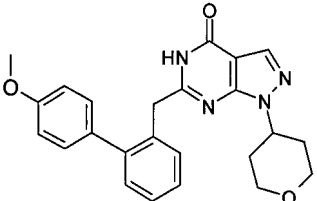
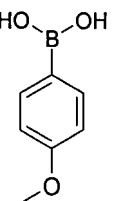
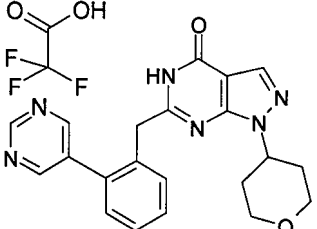
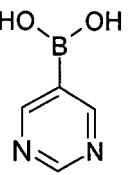
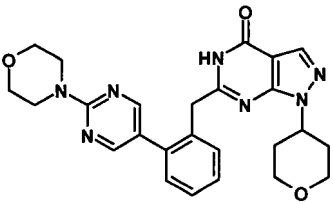
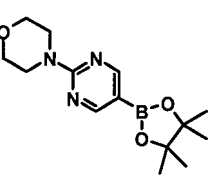
Los siguientes ejemplos fueron sintetizados análogamente a la preparación del Ejemplo 219, utilizando los correspondientes ácidos borónicos como materiales de partida:

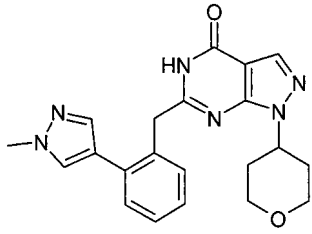
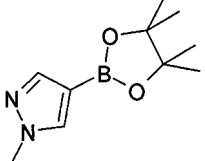
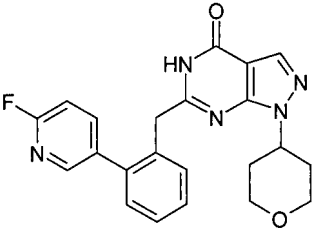
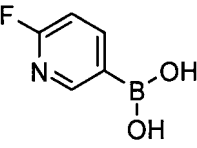
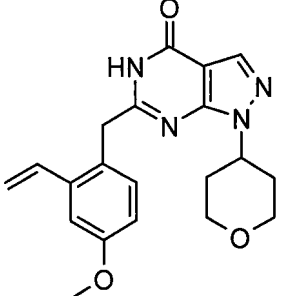
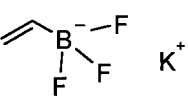
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 220			1,01 (Método 1)	418 (M+H) ⁺
Ejemplo 221			1,24 (Método 1)	413 (M+H) ⁺

255

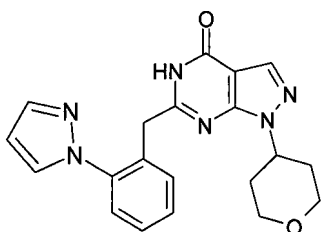
	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 222			1,34 (Método 1)	412 (M+H) ⁺
Ejemplo 223			1,03 (Método 1)	473 (M+H) ⁺
Ejemplo 224			0,96 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Ejemplo 225			1,18 (Método 1)	418 (M+H) ⁺

256

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS m/z	(ESI,
Ejemplo 226			1,57 (Método 1)	494 (M+H) ⁺	
Ejemplo 227			1,19 (Método 1)	419 (M+H) ⁺	
Ejemplo 228			1,26 (Método 1)	406 (M+H) ⁺	
Ejemplo 229			1,40 (Método 1)	417 (M+H) ⁺	
Ejemplo 230			1,06 (Método 1)	389 (M+H) ⁺	
Ejemplo 230-1			1,24 (Método 1)	474 (M+H) ⁺	

	estructura	material de partida	tiempo de retención [min]	MS (ESI, m/z)
Ejemplo 230-2			1,16 (Método 1)	391 (M+H) ⁺
Ejemplo 230-3			1,25 (Método 1)	404 (M+H) ⁺
230-4			1,28 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Ejemplo 231



Se cargó un vial bajo atmósfera inerte con el Ejemplo 5 (175 mg, 0,45 mmol), y se añadieron pirazol (306 mg, 4,49 mmol), yoduro de cobre (85 mg, 0,45 mmol) y carbonato de cesio (439 mg, 1,35 mmol). Se añadió entonces dimetilformamida (5 mL), previamente desgasificada, seguida por N-N'-dimetiletilendiamina (47,87 μ L; 0,45 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante tres horas. Se filtró entonces la suspensión sobre un lecho de Celita; se lavó la Celita con DMF. Se redujo el volumen de la fase orgánica a presión reducida y, después, se añadió solución saturada de cloruro de amonio, seguida por acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó. El

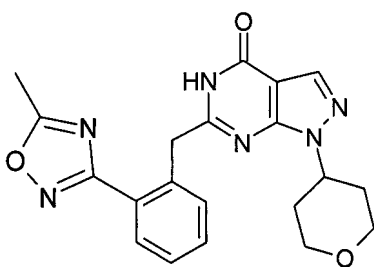
236

producto crudo se purificó en un cartucho SPE y el producto obtenido se purificó adicionalmente por SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" para separar completamente las sales de cobre. El sólido obtenido se trituro con éter dietílico. Se obtuvieron 15,5 mg del compuesto deseado (rendimiento = 9,2 %).

HPLC-MS (Método 1E hidro): tiempo de retención: 7,80 min

MS (ESI pos): $m/z = 377$ (M+H)⁺

Ejemplo 232



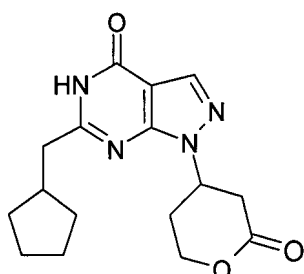
Se mezclaron el Ejemplo 53 (100 mg, 0,298 mmol) e hidroxilamina (0,073 mL, 1,19 mmol) en etanol absoluto (4 mL) en un matraz de 50 mL. Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas antes del tratamiento. Se separó entonces el disolvente a presión reducida para obtener 120 mg (70 % de contenido, 0,228 mmol) de N-hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina como un sólido que se utilizó tal cual en la siguiente etapa.

Se suspendió la N-hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina (120 mg, 70 % de contenido; 0,228 mmol) en ortoacetato de trimetilo (5 mL) y después se añadió ácido acético (1 mL); se calentó la mezcla a 100 °C durante una hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se observó la precipitación de un sólido. Se evaporó el filtrado a presión reducida; el producto crudo se purificó por cromatografía rápida. Se trituro entonces el producto con éter dietílico. Se obtuvieron 24 mg del compuesto deseado (rendimiento 26,6 %).

HPLC/MS (Método 1E hidro)

MS (ESI pos): $m/z = 393$ (M+H)⁺

Ejemplo 233



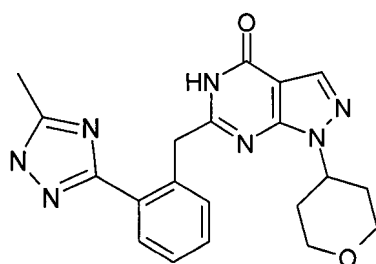
Se disolvió el Ejemplo 12X (250 mg, 1,14 mmol) en 20 mL de metanol caliente. Se añadió alúmina (neutra) y se separó entonces el disolvente para dar un polvo blanco que se transfirió a un vial Wheaton de 2 mL; se añadió 5,6-dihidro-2H-piran-2-oxo seguido por DMFe (1 mL) y se cerró el vial herméticamente. Se calentó la suspensión a 80 °C con agitación orbital durante 4 días. Se filtró entonces la reacción y se lavó la alúmina con metanol, acetato de etilo y diclorometano; se reunieron las soluciones orgánicas y se separaron los disolventes a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida.

Eluyente: (gradiente empezando con *n*-hexano/acetato de etilo 9/1 hasta acetato de etilo (100 %) seguido por acetato de etilo/metanol 99/1 hasta 94/6). Se obtuvieron 70 mg del compuesto deseado como un sólido (19,3 %).

HPLC-MS (Método 2F): tiempo de retención: 9,06 min

MS (ESI pos): $m/z = 317$ (M+H)⁺

Ejemplo 234

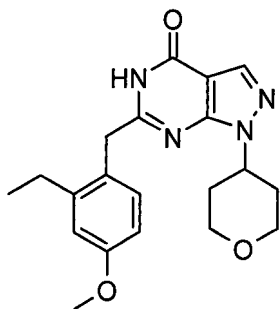


Se mezclaron el Ejemplo 53 (160 mg, 80 % de contenido, 0,38 mmol) e hidrato de hidrazina (0,186 mL, 3,81 mmol) en etanol absoluto (4 mL) en un matraz de 25 mL. Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 6 horas antes del tratamiento. Se separó el disolvente a presión reducida para obtener 200 mg (70 % de contenido, 0,38 mmol) del material deseado utilizado tal cual en la siguiente etapa. Se suspendió el material (200 mg, 70 % de contenido, 0,38 mmol) en ortoacetato de trimetilo (6 mL). Se añadió ácido acético (0,6 mL) y se calentó la solución a 80 °C durante 30 minutos. Se separaron el ortoacetato de trimetilo y el ácido acético a presión reducida y el producto crudo se sometió a reparto entre agua y diclorometano. Se secó la fase orgánica y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida. (gradiente: empezando con diclorometano/metanol 98/2 y acabando con diclorometano/metanol 90/10). Se purificó adicionalmente el producto por trituración con éter dietílico. Se obtuvieron 8 mg del compuesto deseado (4 %).

HPLC-MS (Método 1E hidro): tiempo de retención: 6,82 min

MS (ESI pos): m/z = 392 (M+H)+

Ejemplo 235

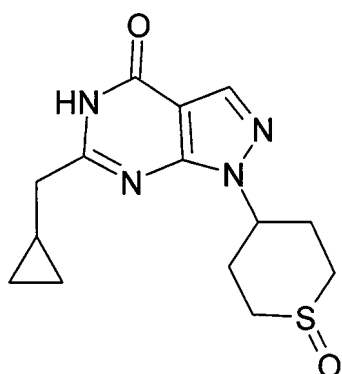


Se hidrogenaron 22 mg (0,06 mmol) del ejemplo 230-4 en 3 mL de metanol, sobre Pd/C (al 10 %) a presión atmosférica. Se separó el catalizador. Se evaporó el disolvente y se cromatografió el residuo por HPLC (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo) para dar 15,7 mg (71 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 1,35 min

MS (ESI pos): m/z = 369 (M+H)+

Ejemplo 236

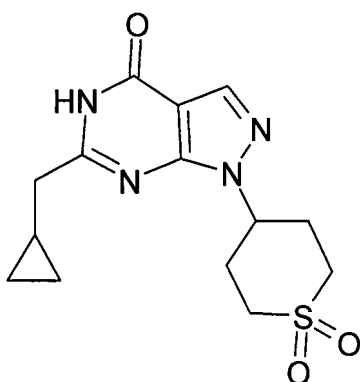


Se disolvieron 100 mg (73 %, 0,251 mmol) del ejemplo 40-5 en 2 mL de ácido acético y se añadieron 30 μ L (0,35 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno en agua (al 35 %). Se agitó la mezcla durante 3 h y se añadió acetonitrilo/agua. Se cromatografió la mezcla por HPLC (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo) para dar 50,3 mg (65 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,88 min

MS (ESI pos): m/z = 307 (M+H)⁺

Ejemplo 237



Se disolvieron 100 mg (73 %, 0,251 mmol) del ejemplo 40-5 en 2 mL de ácido acético y se añadieron 200 μ L (2,33 mmol) de solución de peróxido de hidrógeno en agua (al 35 %). Se agitó la mezcla durante 3 días y se añadió acetonitrilo/agua.

262

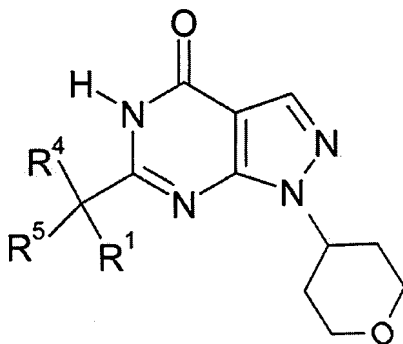
Se cromatografió la mezcla por HPLC (eluyente A: agua + 0,13 % de TFA, eluyente B: acetonitrilo) para dar 21,5 mg (27 %) del producto.

HPLC-MS (Método 1): tiempo de retención: 0,93 min

MS (ESI pos): $m/z = 323$ (M+H)⁺

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula general



en la que

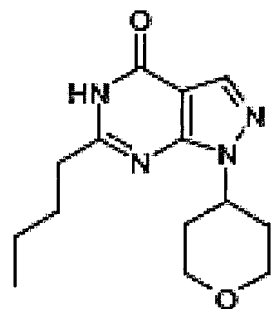
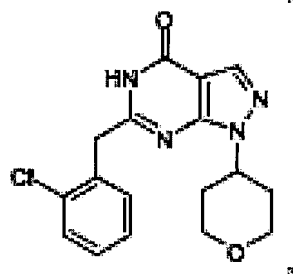
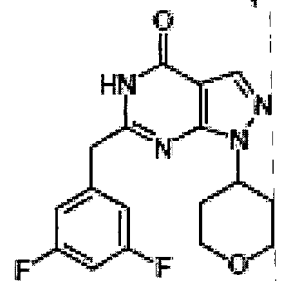
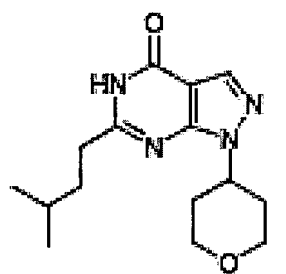
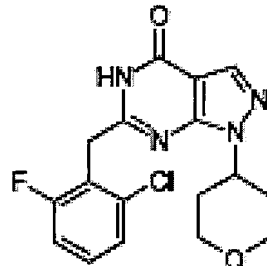
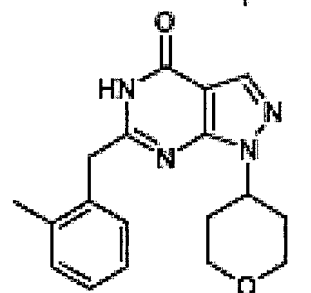
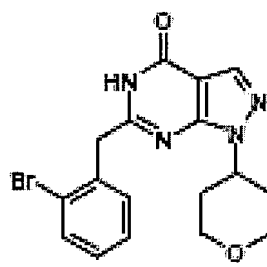
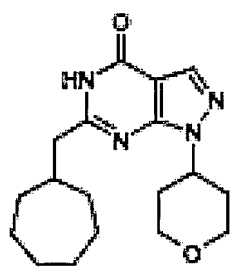
R¹ se selecciona del grupo de

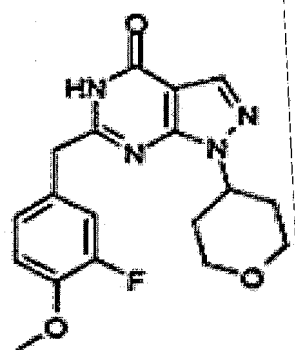
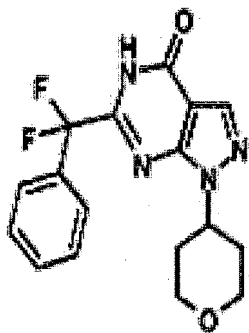
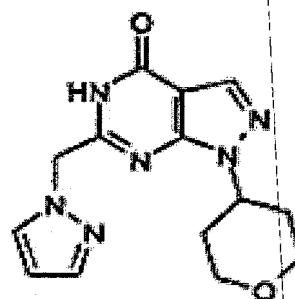
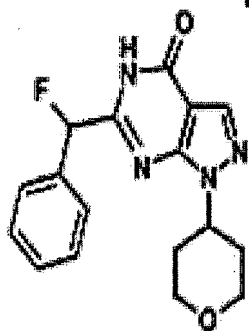
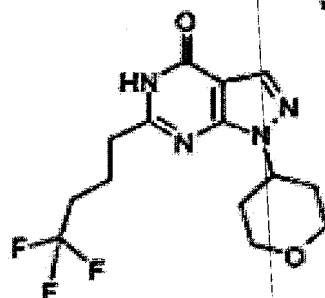
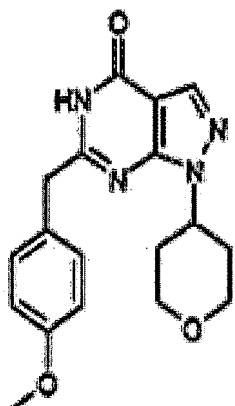
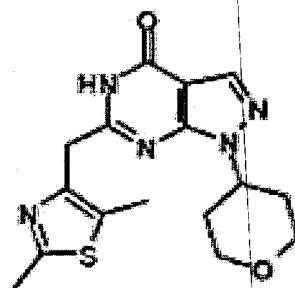
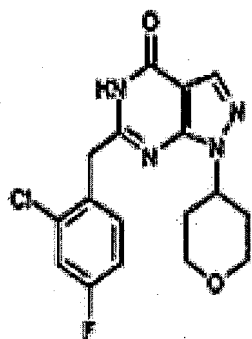
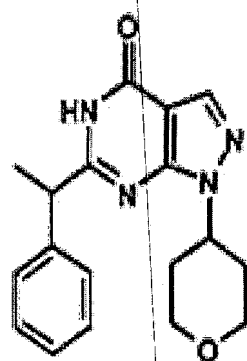
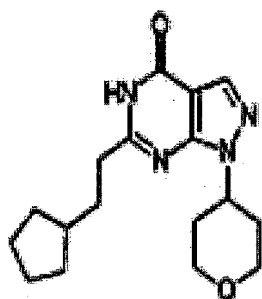
fenilo, 2-, 3- y 4-piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilmetilo, etilo, propilo, 1- y 2-butilo, 1-, 2- y 3-pentilo, tetrahidrofurano, y tetrahidropirano,

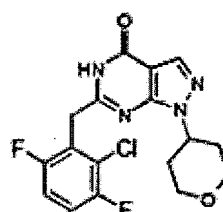
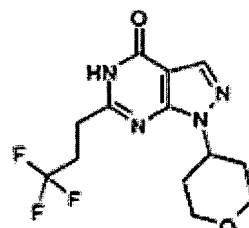
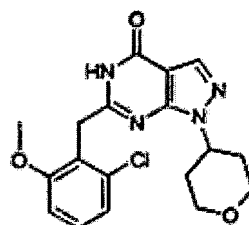
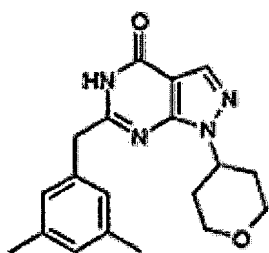
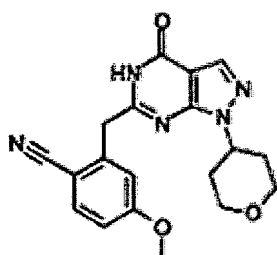
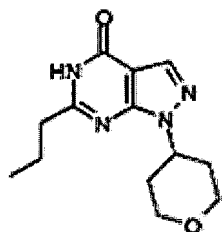
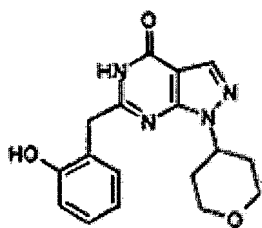
donde estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, independientemente uno de otro, seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, oxo, HO-, NC-, alquil C₁₋₆-O-, alquil C₁₋₆-, cicloalquil C₃₋₇-, cicloalquil C₃₋₇-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₃-O-, CF₃O- y CF₃-
R⁴ y **R⁵** independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo de H-, flúor y metilo,

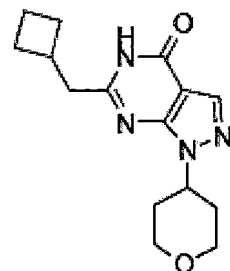
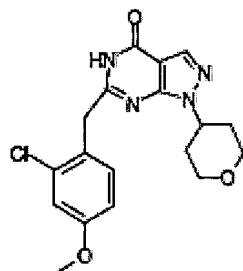
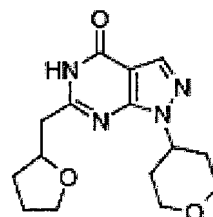
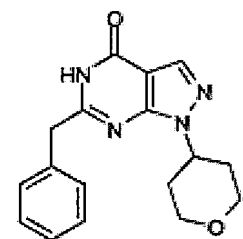
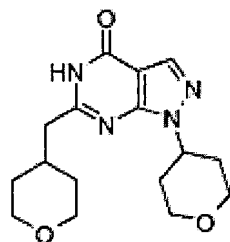
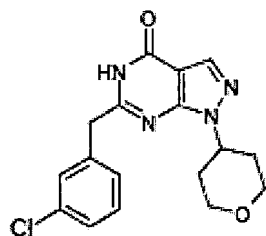
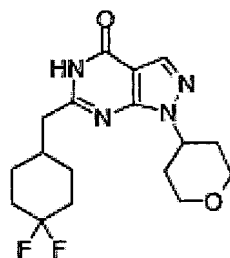
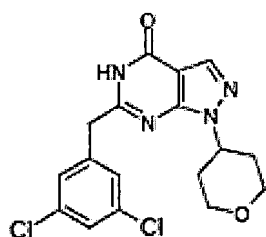
y sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos.

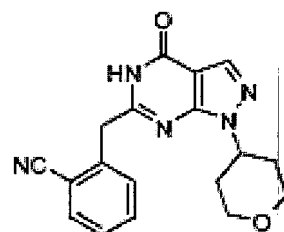
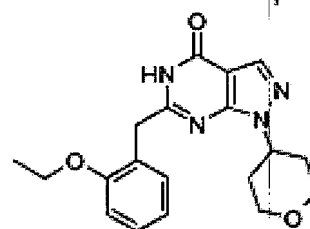
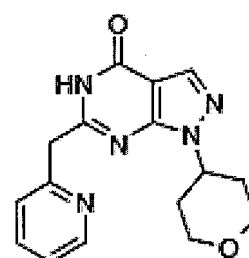
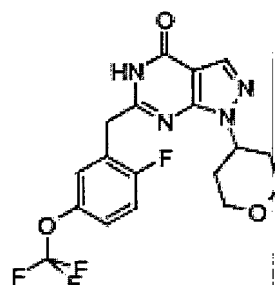
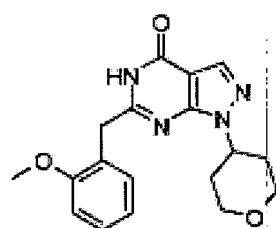
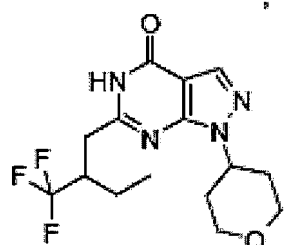
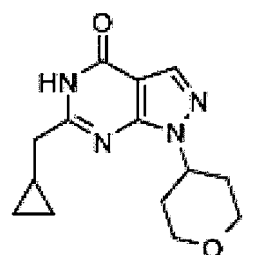
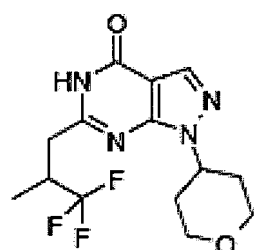
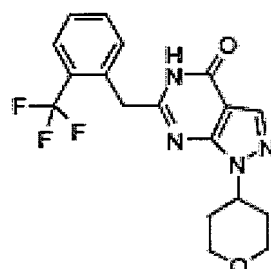
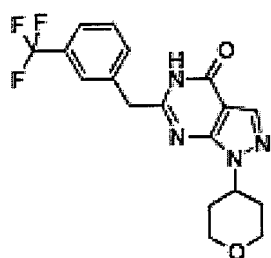
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que **R⁴** y **R⁵** son H, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros y estereoisómeros de los mismos.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona del grupo de

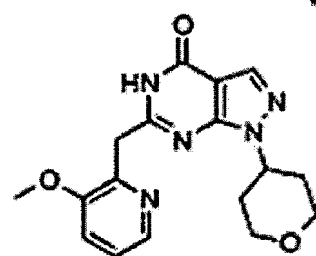
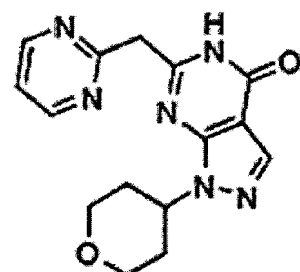
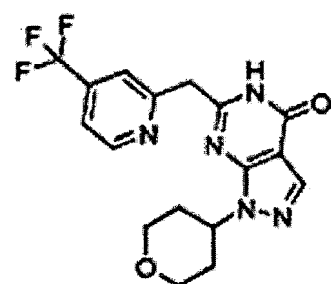
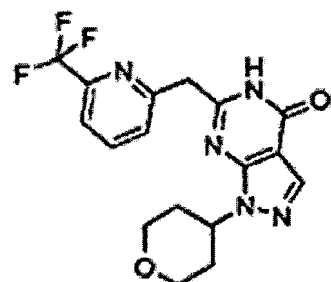
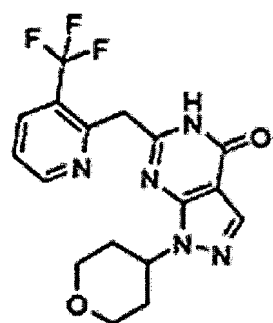
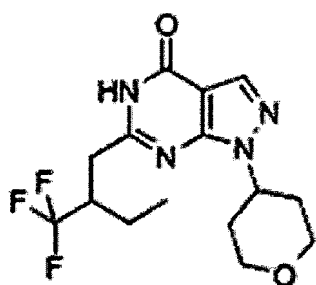
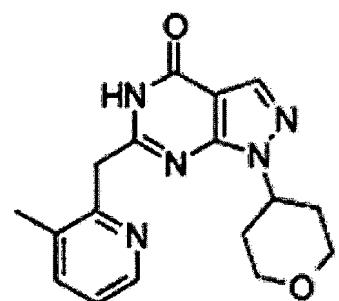
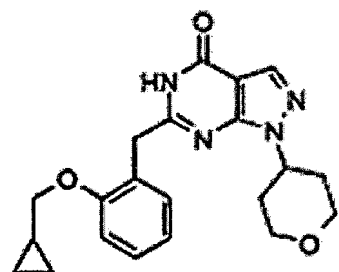
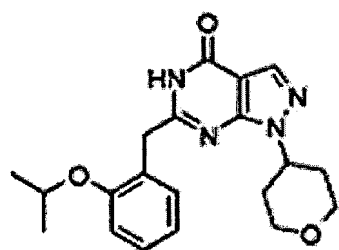




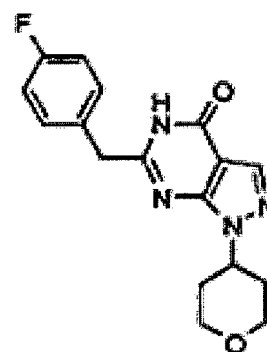
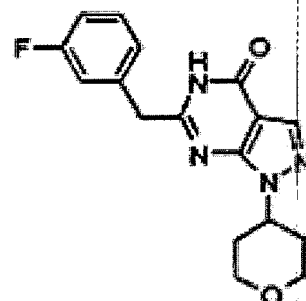
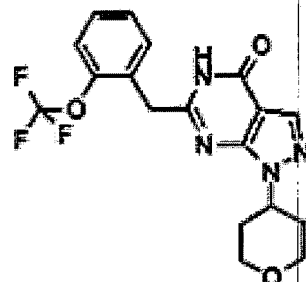
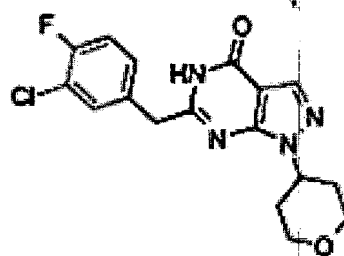
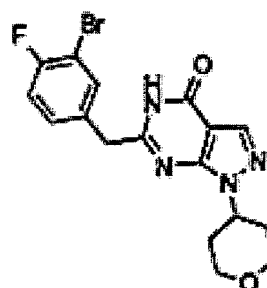
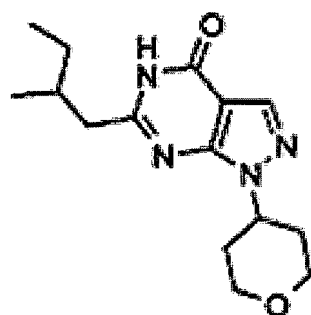
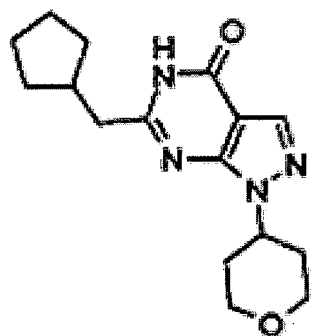
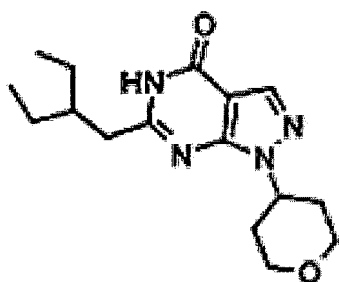


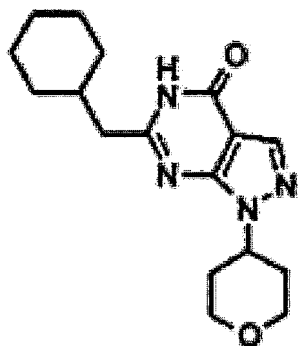
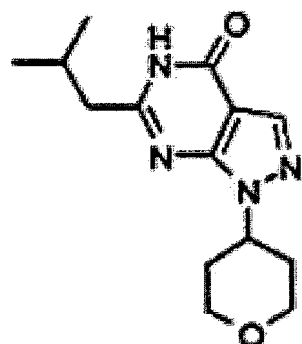
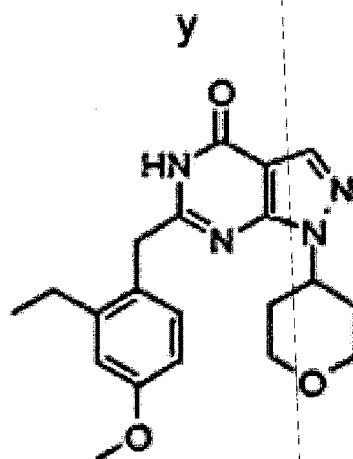
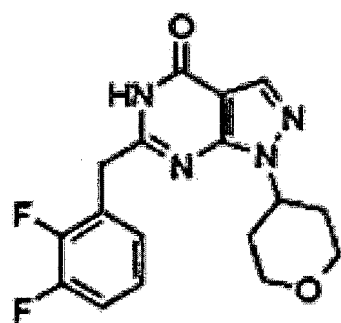
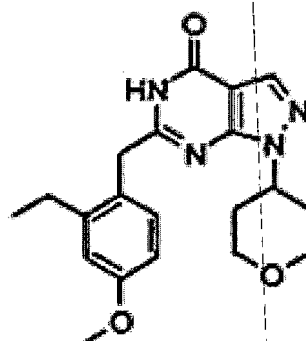
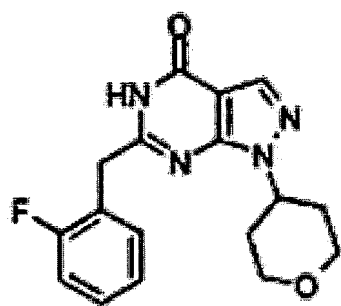






270

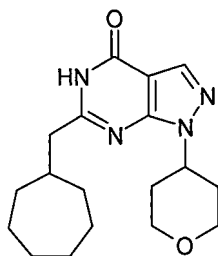




Y los estereoisómeros, tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los mismos.

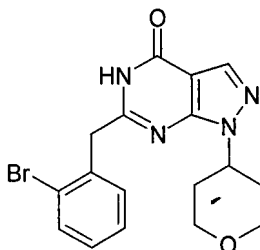
4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéutico.

5. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es



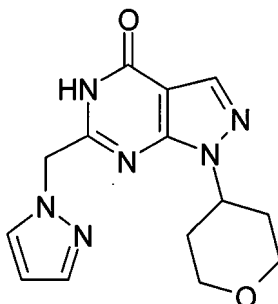
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es



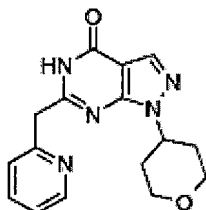
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es



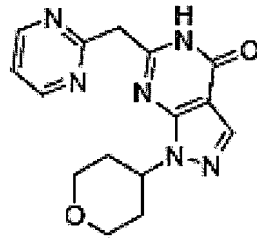
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

274

Resumen

La invención se refiere a nuevas pirazolopirimidinonas disustituidas en 1,6, en las que i.) el átomo de nitrógeno del grupo pirazolo que está próximo al grupo pirimidino está unido a un heterociclo orgánico no aromático, que tiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, N y S y ii.) el átomo de C entre los dos átomos de nitrógeno del anillo de pirimidinona está unido un segundo sustituyente mediante un puente de metileno opcionalmente sustituido. Según un aspecto de la invención los nuevos compuestos se destinan a la fabricación de medicamentos, en particular medicamentos para el tratamiento de trastornos relacionados con déficits en la percepción, concentración, aprendizaje o memoria. Los nuevos compuestos se destinan también a la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

275

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg ----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz.

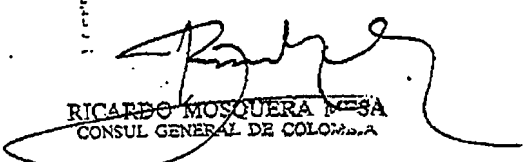
Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Recibo
05/10/85

1985 ENE -11 A 11:44

DE AFI...
DOCUMENTO DE...
LAS FUNCIONES INDICADAS,

SEF. DE LEGALIZACIONES
ASTAFI DE BOGOTA D.C.

7-04-5133 *flaut*



For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255

0569

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 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 mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, 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.

Ingelheim am Rhein, 12.12.1995

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM

in/en INTERNATIONAL GMBH

ppq.

ppq. *Huber*

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz..
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen, .

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün

Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~siegels~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5,00-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861

Amtsinspektor

por el pres
GONZALO
31929 y LUI
en la Carrera
lo dispuesto
Comercio, el
suplente, en s
todos los asun
recibir notifi
extrajudiciales. E
principal en cas
definitivo de aq
segundo represent
el tercero al si
principal, o el prime
clararán su inte
dante declaración.
ombia, o por Nora
Colombia, en el ex
certificado respec
tia o impedimie
o o segundo sup
ntación, en su o
dola por el solo
el ejercicio de
tercer suplente er

confiero (conferim
para obtener
ndustrial y contra
zo (amos) a los c
nten ante cuales
jurisdicción, espe
de arbitraje-adm.
ros: a) Obtención
idad, y diseños
ma, colectivos, def
mbres comercial
inaciones de orige
o domicilio, con
de uso de esos de
protección del ex
lación administrai
concesión de L
s industriales, y
istrativos o conte
derechos; accio
promuevan. Y pá
ados, puedan sus
tir los hechos de
ur, y ratificar los

Given and

In/en

er Laudien
Signature

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., domiciliado en 55127 Mainz,
2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Bingen

a quienes conozco en persona.

280

Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

281

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg).

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,-)
JVKostQ del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial. I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1975
Fdo.: firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriormente por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1269 de 14 de
diciembre de 1975, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1976.
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1976.

AUZ ARMAVA US BENTH
INSECCION INTERPRETACION

[Firma manuscrita]

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Handwritten signature]

C. G. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA S.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11:33

JEFE DE ADMINISTRACIONES
SANTAFE DE BOGOTA S.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Handwritten signature]
001911
CUYA FIRMA...
DOCUMENTO...
LAS FUNCIONES...

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3617
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

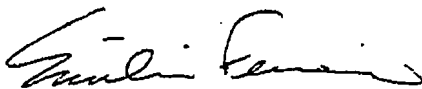
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

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

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

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **03 NOV 2009**
Ante el
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
Compareció (eron) *[Firma]*
[Firma]
[Firma]
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
[Firma]
[Firma]
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emili Guerra
Luz Clemencia Solórzano



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 101626

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2013 - 16:51:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195891360	08/10/2013	18.653.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121065-00011-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-241817-00000-0000

Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

0020: 09255-841-178-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 8 de 2013 - 16:51:58



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

AD

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILID.

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la pe

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-121065- -00011-0000
Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 13-241817- -00000-0000
Fecha: 2013-10-10 16:44:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 283

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐