

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-039945-00000-0000

Fecha: 2011-03-31 16:28:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 134

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

11-39945

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "ARILCICLOHEXILÉTERES DE DIHIDRO-
TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR VIA DE
VASOPRESINA".

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

31 MAR 2011

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

28-06-2011

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-039945- -00000-0000

Fecha: 2011-03-31 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. Dirección: 124 Granzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: SCHNIDER, Patrick. Dirección: Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen. Nacionalidad o Domicilio: Suiza.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2009/065354</u> Fecha: <u>18/11/09</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/060836 A1</u> Fecha: <u>03/06/10</u>			
⑥ Título (54) "ARILCICLOHEXILÉTERES DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE VASOPRESINA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 487/04</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 28/11/08	(31) Número de Solicitud 08170188.0
⑨ Comprobante de Pago No. <u>11-0021245</u> Fecha: <u>08-03-2011</u>			

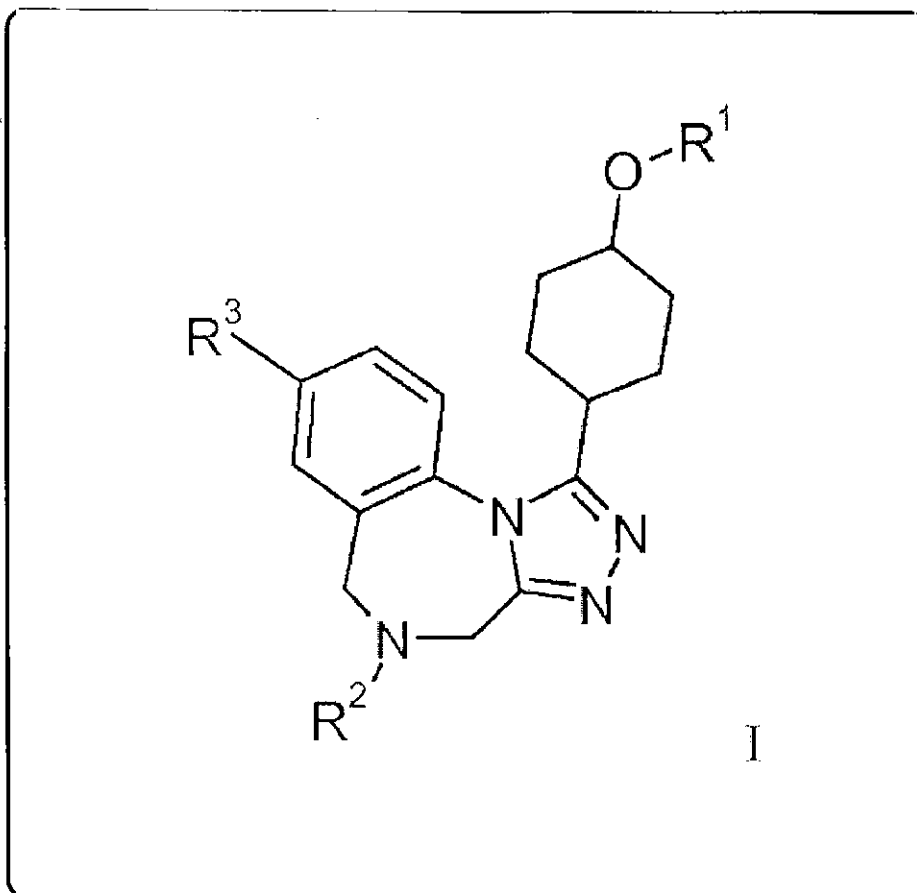
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021245

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:32:01

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995081	07/03/2011	26.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR.UNDITARIO	VR.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571 000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-039945-00000-0000

Fecha: 2011-03-31 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

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

Marzo 8 de 2011 - 06:32:08

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE .

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente. -

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

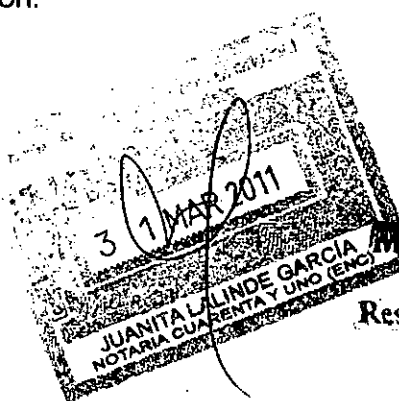
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET -3 P 12:12

Planta Urcochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

BOGOTÁ, D.C. 31 MAR 2011

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

En el 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario

de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel, came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of

Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of, Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

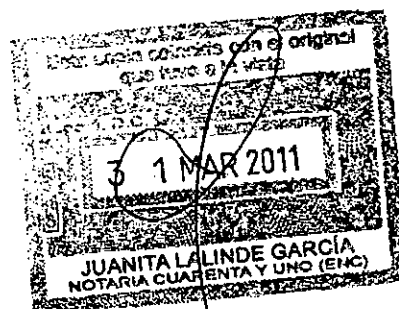
Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot.

No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuch

3. in his/her function as att. noter

4. and certified by the seal of the Gmünd

Certified, **18. Aug. 2004**

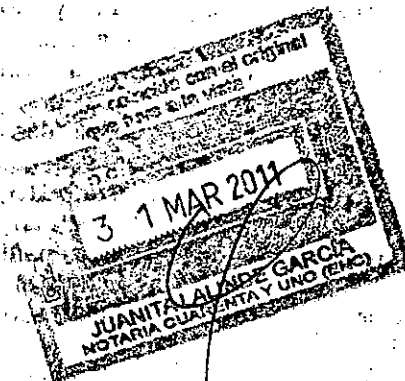
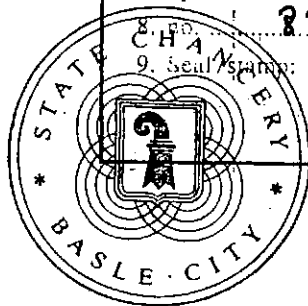
5. in Basel (Bâle) 6. on

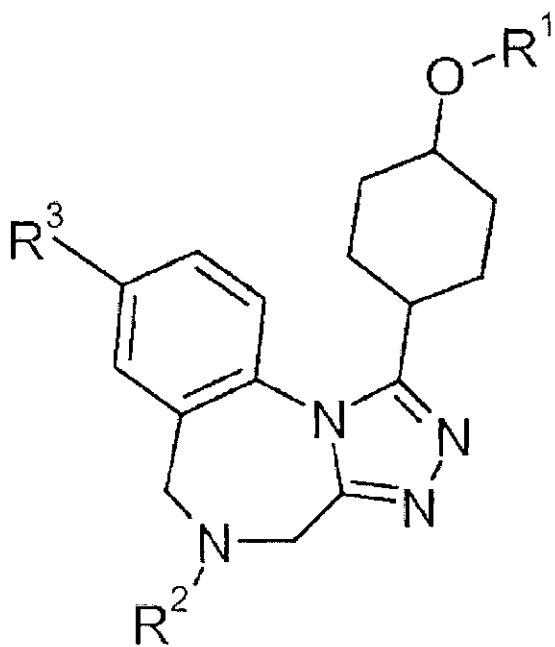
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. **2835 / 10 976**

9. Seal/Stamp: 10. Signature: P. Kuch

Handwritten: Handwritten Eggs





I

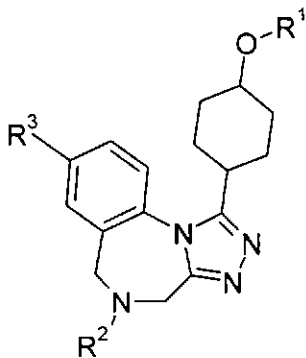
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 08170188.0 28-11-08 EP		(51) Int Cl: C07D 487/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. (72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28-06-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/065354		(87) Publicación internacional Fecha: 03-06-10 No. publicación: WO 2010/060836 A1	
(54) Titulo: "ARILCICLOHEXILÉTERES DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE VASOPRESINA".			

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos heterocíclicos que incluyen sistemas orto-condensados útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema endocrino.

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozuleno, es decir, derivados de arilciclohexiléteres de 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno de la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos.

Los compuestos de la invención actúan como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a; la invención se refiere además a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en los estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 31-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
08170188.0

(32) **Fecha**
28-11-08

(33) **País**
EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-06-11

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **03-06-10**

Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-09

No. publicación: **WO 2010/060836 A1**

No. de solicitud: **PCT/EP2009/065354**

(54) Título: **ARILCICLOHEXILÉTEROS DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR VIA DE VASOPRESINA.**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 31-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	08170188.0	28-11-08	EP

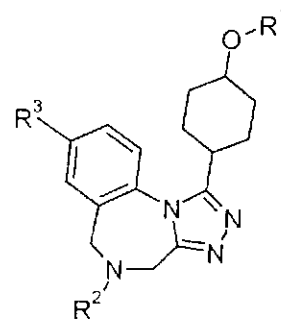
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 28-06-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 18-11-09
No. de solicitud: PCT/EP2009/065354

(87) Publicación internacional:

Fecha: 03-06-10

No. Publicación: WO 2010/060836 A1



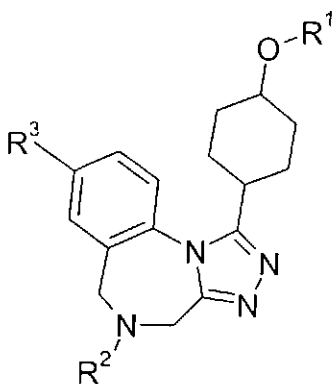
(54) Título: ARILCICLOHEXILÉTEROS DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE VASOPRESINA.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Compuestos químicos heterocíclicos que incluyen sistemas orto-condensados útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema endocrino.

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteros de dihidro-tetraazabenzazuleno, es decir, derivados de arilciclohexiléteros de 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno de la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos.

Los compuestos de la invención actúan como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a; la invención se refiere además a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en los estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 25355 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/065354	International filing date (day/month/year) 18/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/11/2008
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐

With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

ARYLCYCLOHEXYLETHERS OF DIHYDROTETRAAZABENZOAZULENES FOR USE AS VASOPRESSIN
V1A RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5517 A61P5/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/068466 A (PFIZER LTD [GB]; RYCKMANS THOMAS [GB]; PFIZER [US]) 28 July 2005 (2005-07-28) claims 1,15	1-25
A	WO 2006/021882 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [GB]) 2 March 2006 (2006-03-02) claims 1,7	1-25



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2010

Date of mailing of the international search report

08/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065354

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068466 A	28-07-2005	BR PI0506848 A EP 1706409 A1 JP 2007517857 T	12-06-2007 04-10-2006 05-07-2007
WO 2006021882 A	02-03-2006	BR PI0514458 A CA 2578370 A1 EP 1784408 A1 JP 2008510789 T US 2007249585 A1	10-06-2008 02-03-2006 16-05-2007 10-04-2008 25-10-2007



- (51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/065354
- (22) International Filing Date:
18 November 2009 (18.11.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08170188.0 28 November 2008 (28.11.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): F.
HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): SCHNIDER, Patrick
[CH/CH]; Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen (CH).
- (74) Agent: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

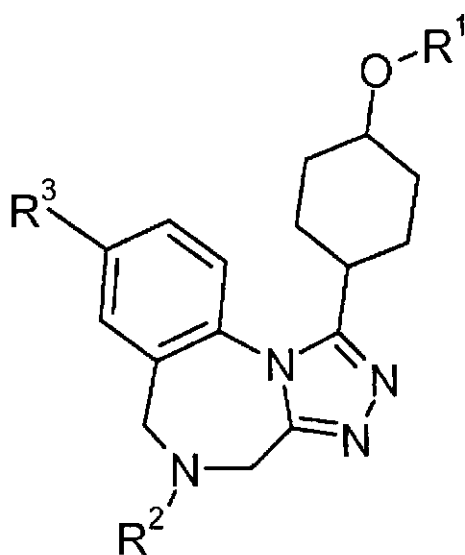
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

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

(54) Title: ARYLCYCLOHEXYLETHERS OF DIHYDROTETRAAZABENZOAZULENES FOR USE AS VASOPRESSIN VIA RECEPTOR ANTAGONISTS



I

(57) Abstract: The present invention is concerned with arylcyclohexylethers of dihydro-tetraazabenzazulene derivatives, i.e. arylcyclohexylethers of 5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulene derivatives of formula (I) wherein R¹, R² and R³ are as described herein. The compounds according to the invention act as Via receptor modulators, and in particular as Via receptor antagonists, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments. The active compounds of the present invention are useful as therapeutics acting peripherally and centrally in the conditions of dysmenorrhea, male or female sexual dysfunction, hypertension, chronic heart failure, inappropriate secretion of vasopressin, liver cirrhosis, nephrotic syndrome, anxiety, depressive disorders, obsessive compulsive disorder, autistic spectrum disorders, schizophrenia, and aggressive behavior.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

28.9.10 6s

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/065354

International filing date (day/month/year)
18.11.2009

Priority date (day/month/year)
28.11.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/5517 A61P5/24

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Johnson, Claire

Telephone No. +49 89 2399-5932



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/065354

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 26

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 26 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 26

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

III. Non-establishment of opinion

Claim 26 is either redundant or unclear. If it refers to subject matter which is already subject of the preceding claims, it is redundant. If it refers to certain undefined subject matter which is in the description, but is not in the preceding claims, then it is unclear. This claim has been disregarded for the purposes of search and examination.

Claim 25 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv) / 67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but allows claims to a product for use in a first or further medical treatment.

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO2005/068466

D2: WO2006/021882

Novelty

The present compounds differ from those of D1 and D2 by the presence of the R¹-O-cyclohexyl group in place of the R¹Z-(C=O)-(N-containing heterocyclic ring) of D1 or the A-piperidinyl group of D2. The requirements of novelty are fulfilled.

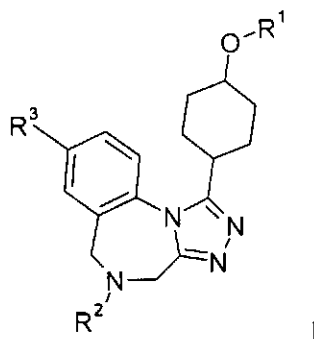
Inventive step

The compounds of D1 and D2 are vasopressin receptor, in particular V1a receptor, antagonists. The technical problem underlying the present application appears to be the provision of further compounds with this activity. No documents have been found suggesting the equivalence of a cyclohexyl ring with a N-containing heterocycle such as piperidine in similar compounds with the desired activity. It therefore does not appear to be obvious for the skilled person, wishing to solve the above-formulated technical problem, to replace the R¹Z-(C=O)-(N-containing heterocyclic ring) or A-piperidinyl group by the present R¹-O-cyclohexyl group in the expectation that the activity would be maintained. It has been shown on p. 36 that a representative selection of the claimed compounds have the desired activity. The requirements of inventive step are fulfilled.

**ARILCICLOHEXILÉTERES DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA
SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE VASOPRESINA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzazuleno, es decir, derivados de arilciclohexiléteres de 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno de la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos.

Los compuestos de la invención actúan como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a; la invención se refiere además a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en los estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

SECTOR: Compuestos químicos heterocíclicos que incluyen sistemas orto-condensados útiles para el tratamiento de desórdenes del sistema endocrino.

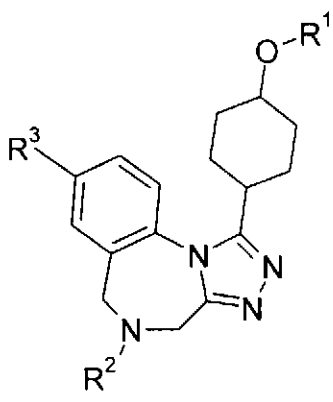
ARILCICLOHEXILÉTERES DE DIHIDRO-TETRAAZABENZOAZULENOS PARA SU USO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE VASOPRESINA

La presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozuleno, es decir, derivados de arilciclohexiléteres de 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, que actúan como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

Ámbito técnico

Los compuestos activos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos que actúan tanto a nivel periférico como central en los estados patológicos de dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

En particular, la presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozuleno de la fórmula I



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí descritos.

Técnica anterior

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos que se produce principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. En la periferia, la vasopresina actúa como neurohormona y estimula la vasoconstricción, la

glucogenólisis y la antidiuresis.

Se conocen tres receptores de la vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, la musculatura lisa vascular, el pulmón, el útero y los testículos, el receptor de la V1b o de la V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria, el receptor de la V2 se expresa en el riñón, lugar donde regular la reabsorción de agua y media los efectos antidiuréticos de la vasopresina (Robben y col., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 291, F257-70, 2006, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"). Los compuestos que tienen actividad sobre el receptor de la V2 pueden provocar, por tanto, efectos secundarios en la homeostasis sanguínea.

El receptor de la oxitocina guarda relación con el grupo de receptores de vasopresina y media los efectos de la neurohormona oxitocina en el cerebro y en la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann, *J. Neuroendocrinol.* 20, 858-65, 2008, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"). El antagonismo del receptor central de oxitocina podría conducir, pues, a efectos ansiogénicos, que se consideran efectos secundarios no deseados.

En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulator y su efecto se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner y col., *Eur. J. Neurosci.* 15, 384-8, 2002, "Forces swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"). Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden disparar una depresión y ansiedad importantes (Kendler y col., *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 789-96, 2003, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") y que los dos tienen una co-morbilidad muy elevada, en la que la ansiedad suele preceder a una depresión importante (Regier y col., *Br. J. Psychiatry*, suppl. 24-8, 1998, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). El receptor de la V1a se expresa ampliamente en el cerebro y en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan

un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones "knock-out" de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky y col., *Neuropsychopharmacology* 29, 483-93, 2004, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"). La regulación decreciente del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo produce también una reducción del comportamiento ansioso (Landgraf y col., *Regul. Pept.* 59, 229-39, 1995, "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behaviors in rats"). La vasopresina o el receptor de la V1a intervienen también en otros trastornos neuropsicológicos: los estudios genéticos recientes han asociado el polimorfismo de secuencia del promotor del receptor de la V1a humana con los trastornos del espectro autista (Yirmiya y col., 11, 488-94, 2006, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"), se ha constatado que la administración intranasal de la vasopresina influye en la agresión de machos humanos (Thompson y col., *Psychoneuroendocrinology* 29, 35-48, 2004, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication") y se ha comprobado que los niveles de vasopresina son elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind y col., *Biol. Psychiatry* 22, 453-62, 1987, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients") y en pacientes que sufren un trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus y col., *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 9-20, 1992, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder").

El receptor de la V1a media también en los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro regulando desde una posición central la presión sanguínea y las pulsaciones del corazón en el núcleo del tracto solitario (Micheline y Morris, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 897, 198-211, 1999, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise"). En la periferia, este receptor induce la contracción de la musculatura lisa vascular y la inhibición

crónica del receptor de la V1a mejora los parámetros hemodinámicos en las ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven y col., Eur. J. Pharmacol. 449, 135-41, 2002, "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats"). Por consiguiente, se espera
5 que sean ventajosos los antagonistas de la V1a, que tienen una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Se ha demostrado que un antagonista del receptor de la vasopresina V1a es eficaz para reducir la dismenorrea en un estudio clínico (Brouard y col., Bjog. 107, 614-9, 2000, "Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor
10 antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea"). Los antagonistas del receptor de la V1a se han empleado también para el tratamiento de la disfunción sexual femenina (Aughton y col., Br. J. Pharmacol. doi:10.1038/bjp.2008.253, 2008, "Pharmacological profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro"). En un estudio reciente se ha sugerido que los
15 receptores de la V1a tienen un papel terapéutico tanto en la disfunción eréctil como en la eyaculación precoz (Gupta y col., Br. J. Pharmacol. 155, 118-26, 2008, "Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin receptors").

Descripción detallada de la invención

20 Es un objeto de la presente invención el proporcionar compuestos que actúen como moduladores de receptor de la V1a y en particular como antagonistas de receptor de la V1a. Otro objeto de la invención consiste en proporcionar inhibidores selectivos del receptor de la V1a, porque se espera que la selectividad aporte un potencial bajo de provocar efectos secundarios no
25 deseados, producidos fuera de la diana, que ya se han mencionado antes.

Estos antagonistas de la V1a son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome
30 nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo. Las indicaciones relativas a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad,

trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito en la sección experimental.

- 5 Las siguientes definiciones de los términos generales empleados para la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado, es decir, alifático, que incluye
10 tanto las cadenas lineales como las ramificadas. Si no se especifica con detalle, los restos "alquilo" indican grupos de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo "alquilo C₁₋₁₂". "Alquilo C₁₋₄" indica restos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y "alquilo C₁₋₇" indica restos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo" el metilo, etilo, propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo,
15 tert-butilo y similares. Son preferidos el metilo y el tert-butilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo ya definido antes. "Alcoxi C₁₋₁₂" indica restos alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono, "alcoxi C₁₋₄" indica restos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₇" indica restos alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono.
20 Son ejemplos de "alcoxi" el metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares. Es preferido el metoxi.

El término "aromático" indica la presencia de un sexteto de electrones en un anillo, según la regla de Hückel.

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto
25 hidrocarburo aromático cíclico monovalente, formado por un anillo aromático mono- o bicíclico. Los arilos preferidos son el fenilo y el naftilo. El arilo puede estar sin sustituir o sustituido del modo aquí descrito.

El término "ciano" indica un grupo -CN.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

30 El término "halo" o "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "halo-alquilo C_{1-n}" o "haloalquilo C_{1-n}" solo o en combinación con otros grupos indica un resto alquilo C_{1-n} ya definido antes, que tiene de 1 a n

átomos de carbono, tal como se ha definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los ejemplos de halo-alquilo C_{1-n} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más átomos de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, así como los grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los restos halo-alquilo C_{1-n} preferidos están el difluor- o trifluor-metilo o etilo.

10 El término "hidroxi-alquilo C_{1-n} " o "hidroxialquilo C_{1-n} " solo o en combinación con otros grupos indica un resto alquilo C_{1-n} ya definido antes, que tiene de 1 a n átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo se ha reemplazado por un hidroxilo, es decir, un grupo OH. Un ejemplo de hidroxialquilo es el hidroxietilo.

15 Los términos "heteroarilo" y "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" solos o en combinación con otros grupos indican un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 ó 6 eslabones, o un anillo bicíclico aromático monovalente de 9 ó 10 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. El heteroarilo monocíclico lleva con preferencia uno o dos heteroátomos y el heteroarilo bicíclico lleva con preferencia de uno a cuatro heteroátomos. Son preferidos los heteroarilos de 6 eslabones. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo. El heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido del modo aquí descrito.

25 El término "heterocicloalquilo" solo o en combinación con otros grupos se emplea aquí para indicar un anillo saturado monovalente de 3 a 7 eslabones o de 4 a 7 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. El término "heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un anillo monovalente de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo son el oxetanilo, el tetrahidrofurano, el tetrahidropirano, el pirrolidinilo, el morfolinilo, el tiomorfolinilo, el piperidinilo o el piperazinilo. Los

30

heterocicloalquilos preferidos son el oxetanilo y el tetrahidrofuranilo. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica.

El término "oxo" referido a sustituyentes del heterocicloalquilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterocicloalquilo. Por tanto, "oxo" puede
5 indicar que se han reemplazado dos átomos de hidrógeno de un carbono, o simplemente que el oxígeno está unido a un azufre, de modo que el azufre está presente en forma oxidada, es decir, que lleva uno o dos oxígenos, por ejemplo el grupo -SO₂.

Si indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" significa
10 desde un sustituyente hasta el número máximo de sustituyentes posible, es decir, que se reemplaza un hidrógeno o se reemplazan incluso todos los hidrógenos por sustituyentes. Son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. Son incluso más preferidos uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido
15 farmacéuticamente aceptable" incluye las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Es preferida la sal del ácido clorhídrico.

Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar
20 farmacéuticamente aceptable" indican vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes, que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" indica un producto que contiene los
25 ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que se obtenga directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. Indica con preferencia un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que contiene ingredientes inertes, así como cualquier producto
30 que se obtenga directa o indirectamente de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o

más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

En la siguiente tabla se recogen las abreviaturas empleadas en el documento presente.

(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre (I)
DEAD	dicarboxilato de dietil-acetileno
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDTA	etilenodiamina-tetraacetato
EI	ionización de electrones
Et ₃ N	triethylamina
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
reactivo de Lawesson	1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenilo)
MeOH	metanol
EM	espectroscopia de masas
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
PPh ₃	trifenilfosfina
RNA	ácido ribonucleico
RT	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
T-BuOK	tert-butanolato potásico
THF	tetrahidrofurano

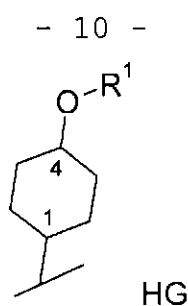
Tris	aluminio-tris(8-hidroxiquinolina)
ZnBr ₂	bromuro de cinc

Tabla 1: abreviaturas

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos antes mencionados.

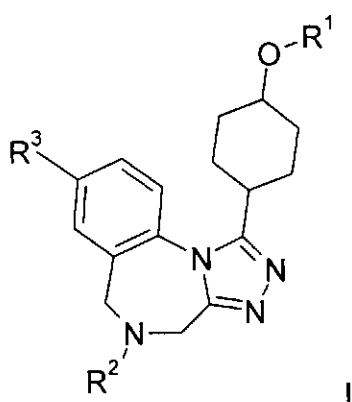
Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono
5 asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las mezclas de los mismos. Podrán estar presentes centros asimétricos adicionales, en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes existentes
10 en la molécula. Cada centro asimétrico producirá con independencia dos isómeros ópticos y se da por supuesto que todos los isómeros ópticos y todos los diastereómeros posibles de las mezclas y de los compuestos puros o parcialmente purificados están también incluidos dentro de esta invención. La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de estos compues-
15 tos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden realizarse por métodos ya conocidos de la técnica modificando de forma adecuada la metodología aquí descrita. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivatizan, si fuera
20 necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un
25 compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereómeros, y posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, como son la cristalización fraccionada o la cromatografía.

Esto se aplica en particular al grupo de cabeza (HG) arilciclohexiléter de los compuestos de la fórmula I, a saber:



en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono
 asimétricos y R^1 podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da
 por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros indivi-
 5 duales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes
 10 elegidos con independencia entre A;

R^2 es H,

alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o
 alcoxi C_{1-12} , $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6
 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más
 15 sustituyentes elegidos con independencia entre A,

$-(CH_2)_rNR^iR^{ii}$,

$-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo C_{1-12} está sin sustituir o sustituido por uno
 o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qOC(O)$ -alquilo C_{1-12} ,

20 $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,

$-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o
 más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} ,

$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} ,

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más

5 sustituyentes elegidos con independencia entre B,

q es el número 1, 2, 3 ó 4,

r es el número 2, 3 ó 4,

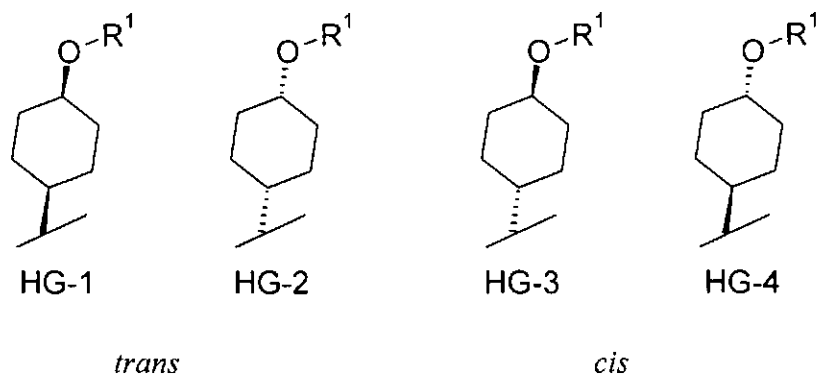
A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} o hidroxi-alquilo C_{1-7} ,

10 B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,

R^3 es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, estos grupos de cabeza HG son



15 Se da por supuesto además que todas las formas de ejecución de la invención aquí descritas pueden combinarse entre sí.

En ciertas formas de ejecución, A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} o hidroxi-alquilo C_{1-7} .

En ciertas formas de ejecución, A es halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , halo-
20 alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} .

En ciertas formas de ejecución, R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

En ciertas formas de ejecución, R^1 es un resto hidrocarburo aromático
25 cíclico monovalente formado por un anillo aromático mono- o bicíclico, un anillo aromático monocíclico monovalente de 5 ó 6 eslabones o aromático bicíclico

monovalente de 9 ó 10 eslabones que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

- 5 En ciertas formas de ejecución, R^1 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

- 10 En ciertas formas de ejecución, R^1 es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, t-butilo, Cl, F, trifluormetilo, metoxi y ciano.

En ciertas formas de ejecución, R^1 es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo aromático monocíclico.

- 15 En ciertas formas de ejecución, R^1 es naftilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo.

En ciertas formas de ejecución, R^1 es fenilo o piridinilo.

- 20 En ciertas formas de ejecución, R^1 es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-difluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

- 25 En ciertas formas de ejecución, R^1 es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-difluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

- 30 En ciertas formas de ejecución, R^2 tiene el significado definido anteriormente.

En ciertas formas de ejecución, R^2 es H. Por tanto, forma una base libre o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo con el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En ciertas formas de ejecución, R^2 es alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH.

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A, y A tiene el significado definido anteriormente y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A, y A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ; y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-CH_2$ -piridinilo o bencilo, con preferencia $-CH_2$ -piridin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} .

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1, y en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre B, y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1, y en

el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} . En

5 ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} .

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} .

En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos
10 heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre B, y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .

15 En ciertas formas de ejecución, R^2 es

H,

alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más OH o F,

$-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

20 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

$-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,

25 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .

En ciertas formas de ejecución, R^2 es

H,

30 alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

$-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

-C(O)-alquilo C₁₋₁₂,

-C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o
alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂, y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con
preferencia el 1,

5 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o

-S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂,
con preferencia alquilo C₁₋₁₂.

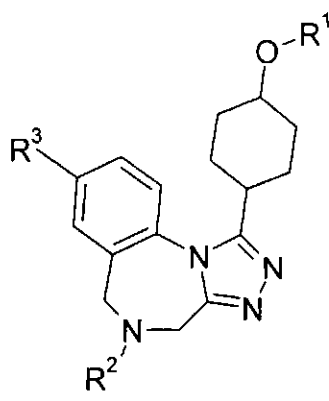
En ciertas formas de ejecución, R² es 2-hidroxi-etilo, 2-fluor-etilo, 2,2-
10 difluor-etilo, -C(O)CH₂N(Me)₂, -C(O)metilo, -CH₂-piridin-2-ilo, -COO-t-butilo, H, i-
propilo, metilo,

-S(O)₂metilo o -S(O)₂N(metilo)₂.

En ciertas formas de ejecución, R² es 2-hidroxi-etilo, -C(O)CH₂N(Me)₂, -
C(O)metilo, -CH₂-piridin-2-ilo, -COO-t-butilo, H, i-propilo, metilo, -S(O)₂metilo o -
15 S(O)₂N(metilo)₂.

En cierta forma de ejecución, R³ es Cl o F. En cierta forma de ejecución, R³
es Cl.

En cierta forma de ejecución de la invención, se proporciona un
compuesto de la fórmula I



20

en la que

R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo
aromático mono- o bicíclico, un anillo aromático monocíclico monovalente de
5 ó 6 eslabones o aromático bicíclico monovalente de 9 ó 10 eslabones que
25 contiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S,

los demás átomos del anillo son C, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A;

R^2 es H,

alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

5 $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

$-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con
10 preferencia el 1,

$-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,

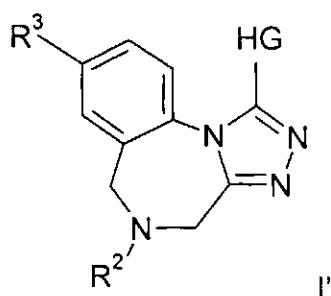
$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} ,

15 R^3 es Cl o F,

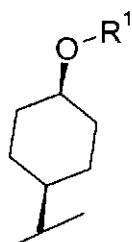
A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En cierta forma de ejecución de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I en forma de subgrupo de la fórmula I'

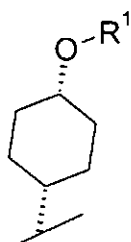


20

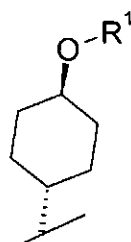
en la que el HG se elige entre



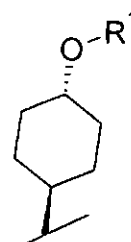
HG-1



HG-2



HG-3



HG-4

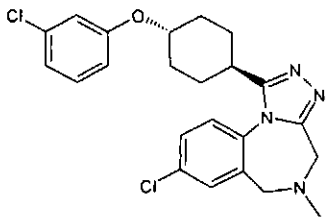
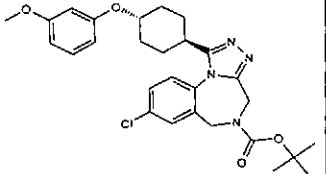
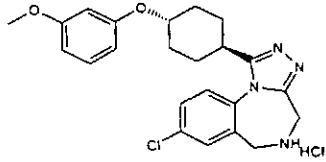
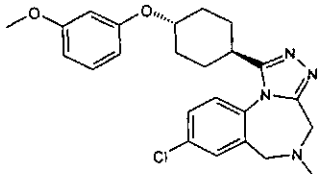
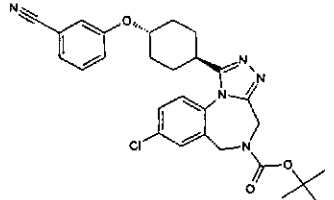
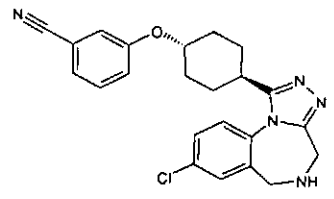
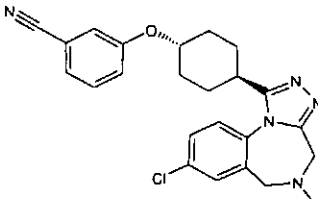
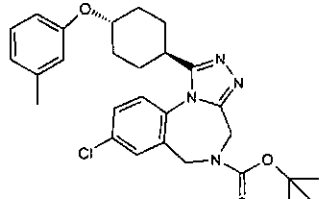
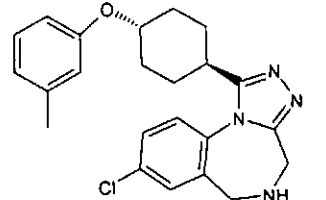
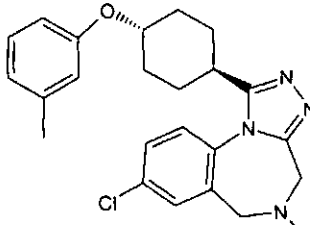
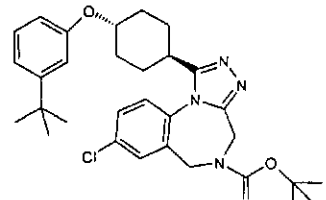
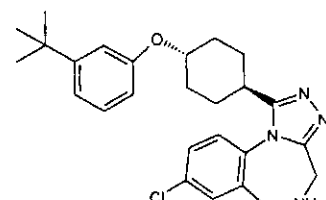
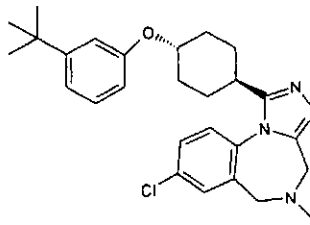
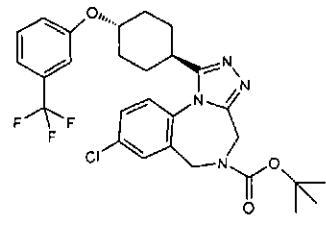
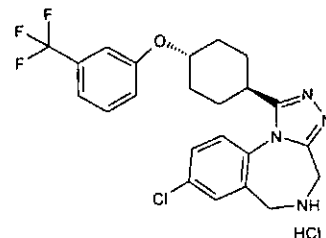
y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente, incluidas todas las combinaciones de los mismos.

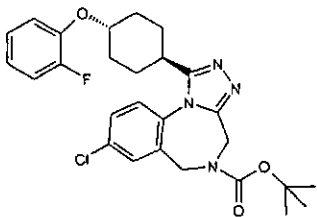
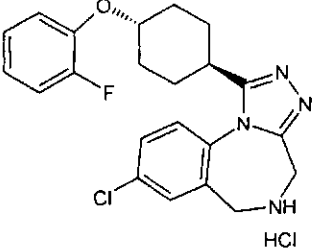
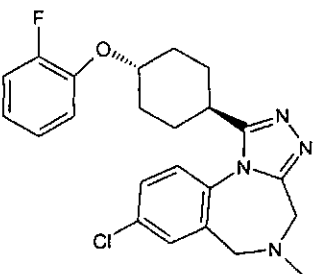
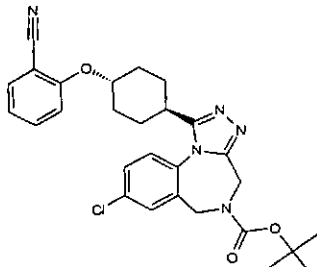
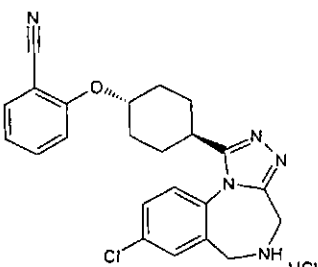
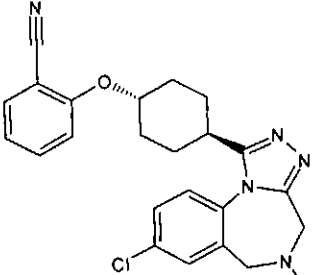
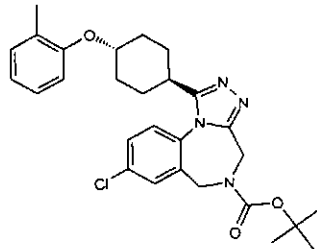
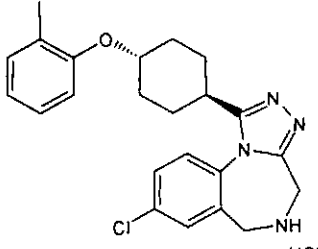
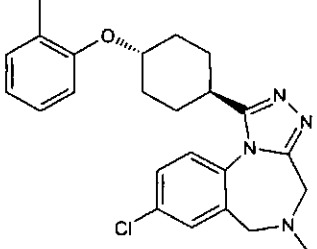
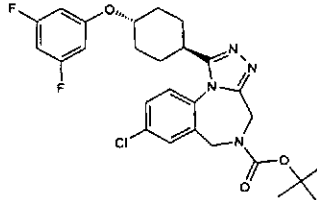
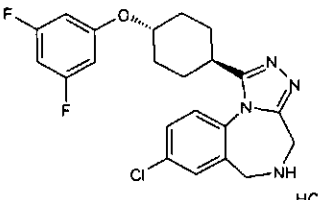
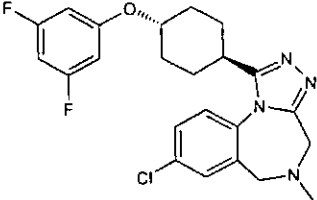
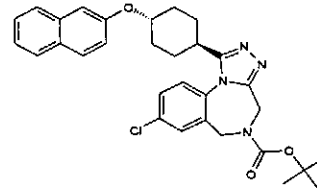
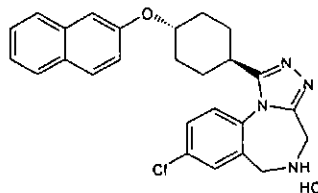
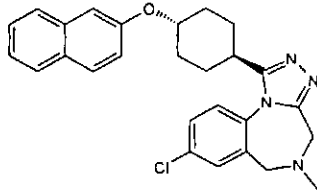
Los ejemplos del compuesto según la invención se presentan en la parte experimental y en los siguientes ejemplos.

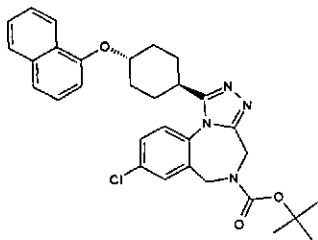
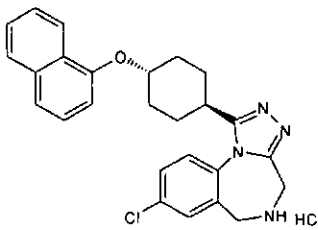
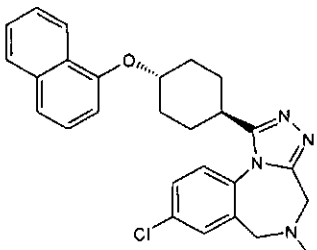
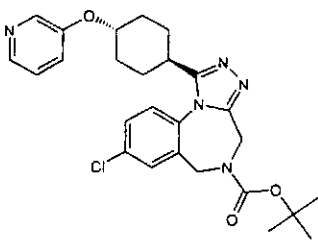
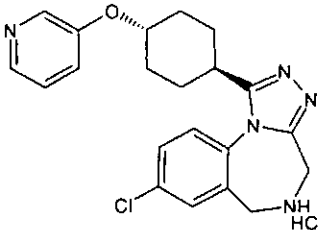
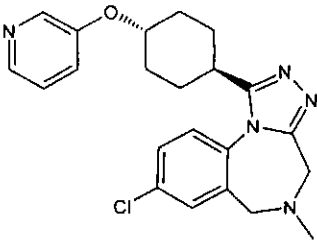
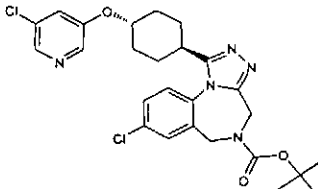
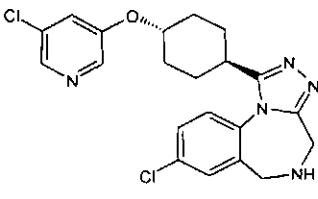
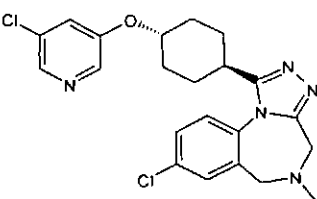
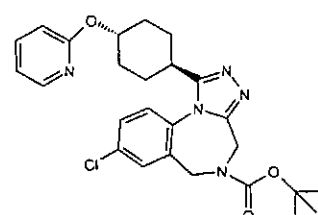
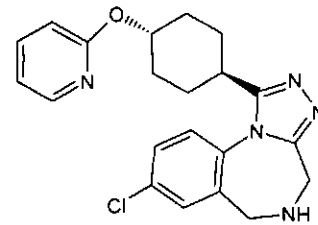
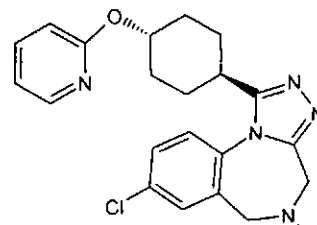
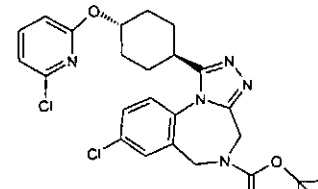
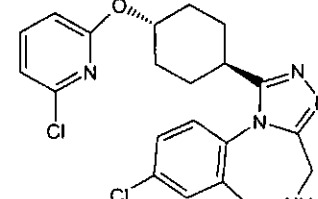
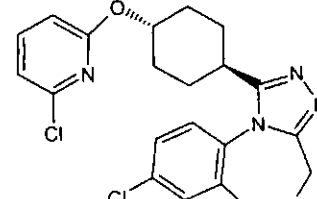
5

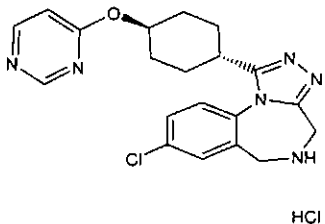
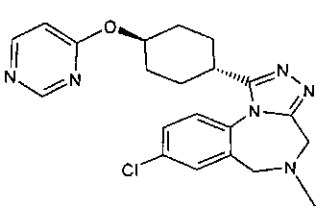
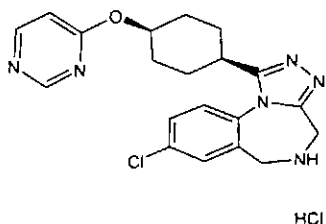
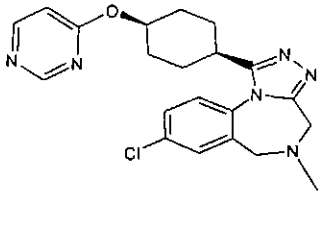
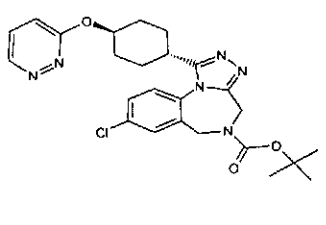
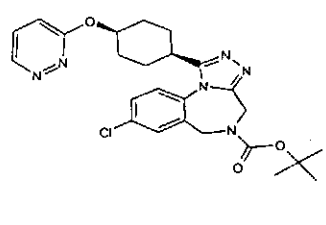
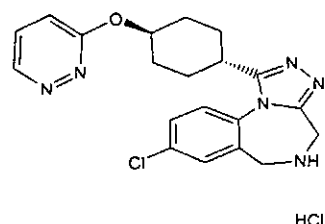
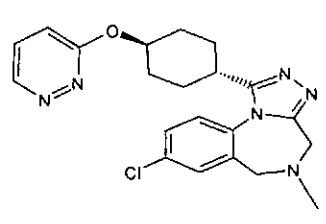
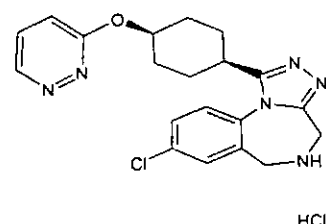
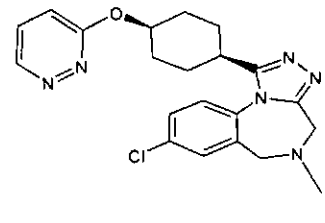
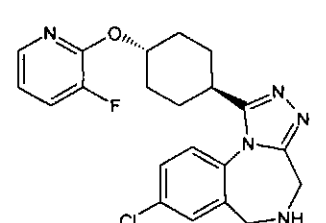
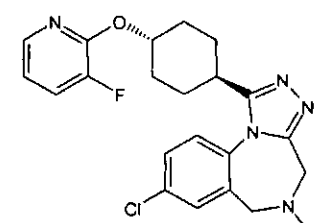
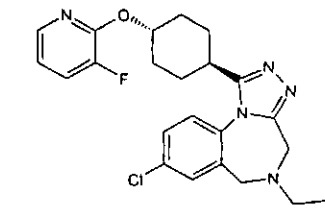
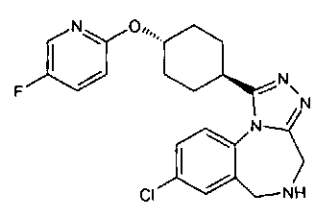
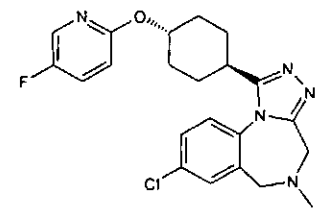
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
88	 HCl	89		90	 HCl
91		92		93	
94	 HCl	95		96	 HCl
97		98		99	
100		101		102	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

Los compuestos preferidos de la invención se presentan en los ejemplos.

Son especialmente preferidos:

- 5 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 10 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
- trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-
- 15 etanol,

- trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,
- 5 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-
- 10 carboxilato de tert-butilo,
trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-
- 10 5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
- trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-
- 30 carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzoazuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
- 30 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 30 tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

5 trans-8-cloro-5-(2-fluor-etil)-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

10 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno o

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

15 Son compuestos más preferidos:

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,

20 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,

25 trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,

trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

30 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,

- trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
- 5 trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-
- 10 carboxilato de tert-butilo,
- cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,

- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- 5 trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno,
- trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
- trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- 25 trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

- trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
tetraaza-benzo[e]azuleno,

5 trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
10 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo o
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
tetraaza-benzo[e]azuleno.

15 Son especialmente preferidos el trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-
ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el trans-8-cloro-5-
metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo-
azuleno.

Es muy especialmente preferido el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-
20 iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en
una cualquiera de las formas de ejecución, que puede obtenerse por un proceso
descrito a continuación.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en
25 una cualquiera de las formas de ejecución, si se obtiene por un proceso aquí
descrito.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en
una cualquiera de las formas de ejecución para el uso como sustancia
terapéuticamente activa.

30 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en
una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en la prevención o el
tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina,

hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

- 5 Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución.

10 Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

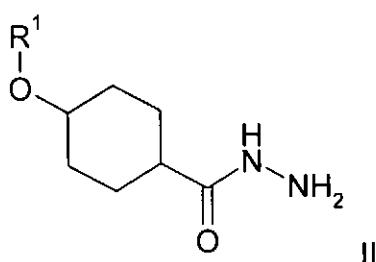
- 15 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento.

20 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

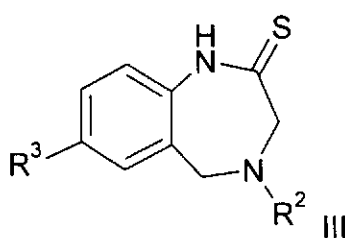
- 25 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.
- 30

Cierta forma de ejecución de la invención es un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo, dicho método consiste en administrar un compuesto definido en una cualquiera de las formas de ejecución a un ser humano o a un animal.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta del paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (II)

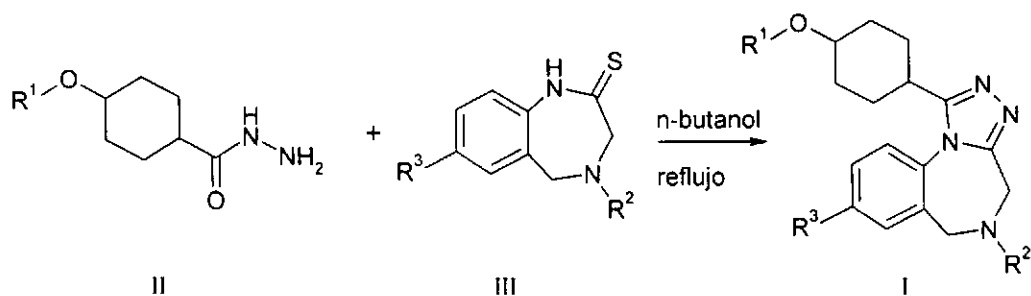


con un compuesto de la fórmula (III)



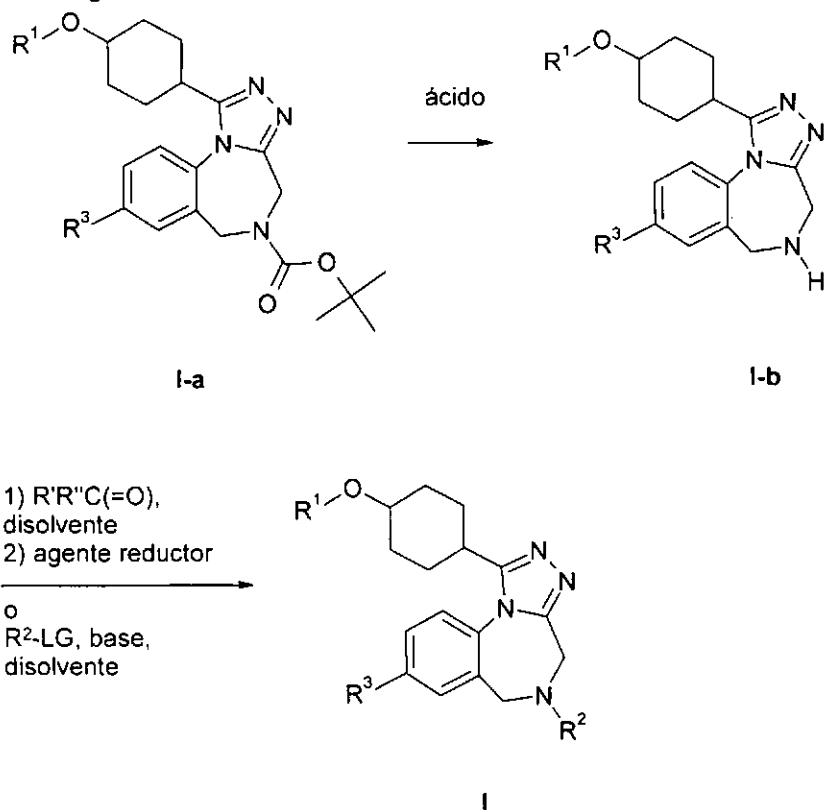
para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos antes para la fórmula (I).

Los procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a G.



Esquema 1: Esquema general A

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por condensación térmica de un derivado hidrazida de la fórmula (II) y un derivado tiolactama de la fórmula (III). La síntesis de los compuestos de la fórmula (II) se representa en los siguientes esquemas generales D-G. Los compuestos de la fórmula (III) pueden obtenerse con arreglo al esquema general C que se describe a continuación. El esquema general A se ilustra seguidamente con mayor detalle con el procedimiento general V.



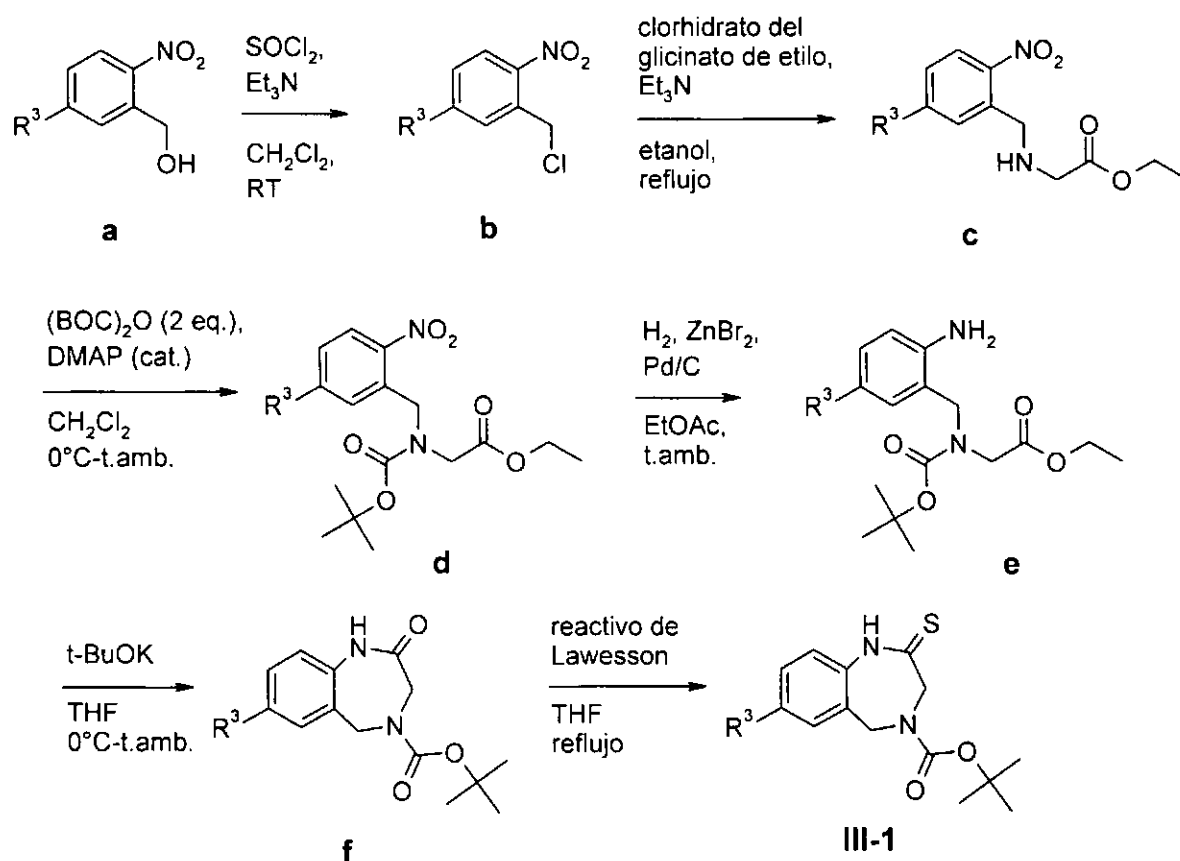
Esquema 2: Esquema general B

Los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es diferente de H, pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (I-b) (compuestos de la fórmula (I), en la que R² es H) con arreglo a métodos ya conocidos de química orgánica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula (I-b) con una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato o una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R²-LG (en el que LG es un grupo saliente, p.ej. halógeno o sulfonilo) que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente por métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por alquilación reductora y posterior tratamiento de un compuesto de la fórmula (I-b) con una cetona o un aldehído y un agente reductor apropiado, p.ej. un derivado

borhidruro, por ejemplo el borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula (I-b) pueden obtenerse por eliminación del sustituyente R^2 del compuesto de la fórmula I aplicando métodos ya conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula (I-b) se

5 obtienen de modo conveniente en forma de sal o de base libre por separación en medio básico acuoso y posterior tratamiento de los compuestos de la fórmula (I-a) (compuestos de la fórmula (I), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) con un ácido, en un disolvente adecuado, p.ej. ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general C se ilustra con

10 mayor detalle con los procedimientos generales VI y VII.

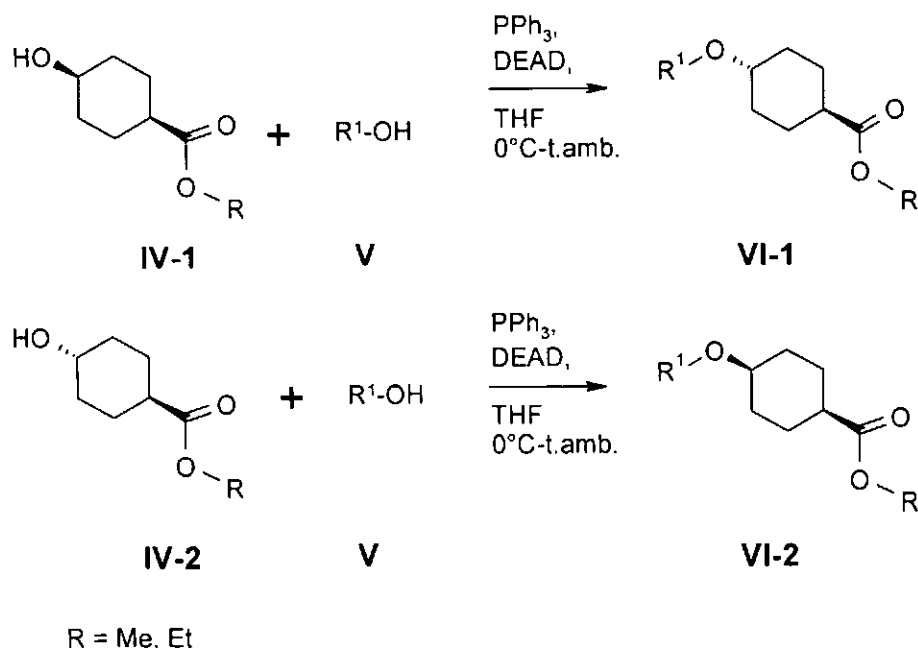


Esquema 3: Esquema general C

Los derivados tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de la fórmula (III), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) pueden obtenerse del modo siguiente: la

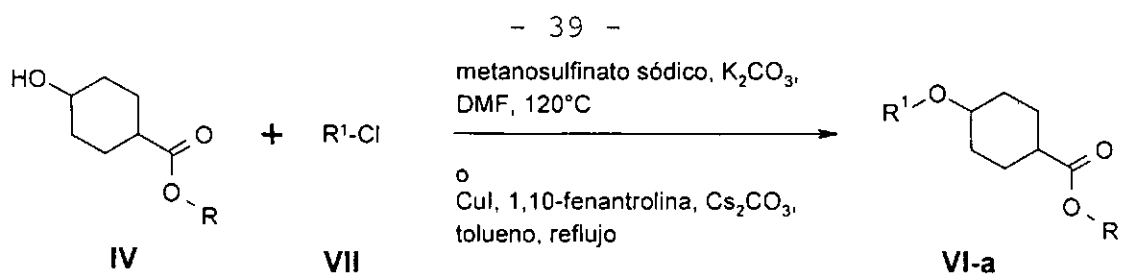
15 transformación de un alcohol 2-nitrobenzílico de la fórmula (a) en un cloruro de bencilo de la fórmula (b) puede efectuarse con un reactivo clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo, en presencia de una base amina terciaria orgánica. Por alquiliación de un compuesto de la fórmula (b) con el clorhidrato del glicinato de etilo en presencia de una base amina terciaria orgánica y la protección del N del

compuesto de la fórmula (c) resultante empleando el dicarbonato de di-tert-butilo y una cantidad catalíticamente suficiente de la 4-N,N-dimetilaminopiridina se obtienen los compuestos de la fórmula (d). El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio sobre carbón, que se ha tratado
5 previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, obteniéndose los compuestos intermedios anilina de la fórmula (e). La ciclación para formar las lactamas de la fórmula (f) se realiza por tratamiento de los compuestos de la fórmula (e) con una base idónea, p.ej. tert-butoxido potásico, en tetrahidrofurano. Se obtiene un derivado tiolactama de la fórmula (III-1) por tratamiento de un
10 compuesto de la fórmula (f) con el reactivo de Lawesson (1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenilo)) o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.



Esquema 4: Esquema general D

15 Por eterificación de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) con un derivado fenol de la fórmula (V) en condiciones de reacción de Mitsunobu se obtiene un éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) por inversión de la configuración. De este modo se obtienen los ésteres trans-4-ariloxi-ciclohexanocarboxilatos de la fórmula (VI-1) a partir de un éster cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV-1), mientras que el éster cis-4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-2) se obtiene a partir de un éster
20 trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV-2).

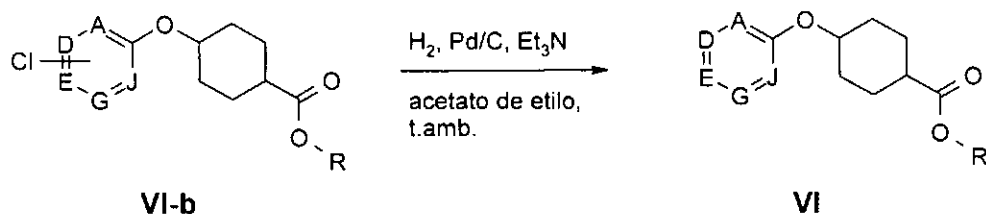


R = Me, Et R¹ = heteroarilo

Esquema 5: Esquema general E

Los compuestos de la fórmula (VI-a) (compuestos de la fórmula (VI) en la que R¹ es heteroarilo) pueden obtenerse a partir de un éster 4-hidrox-

5 ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) y un cloruro de heteroarilo de la fórmula (VII) en presencia de una cantidad estequiométrica o catalíticamente suficiente de metanosulfinato sódico y una base, por ejemplo el carbonato potásico, en DMF a 120°C o en presencia de un sistema catalizador formado por el yoduro cuproso y la 1,10-fenantrolina y una base de tipo carbonato de cesio en tolueno a reflujo.

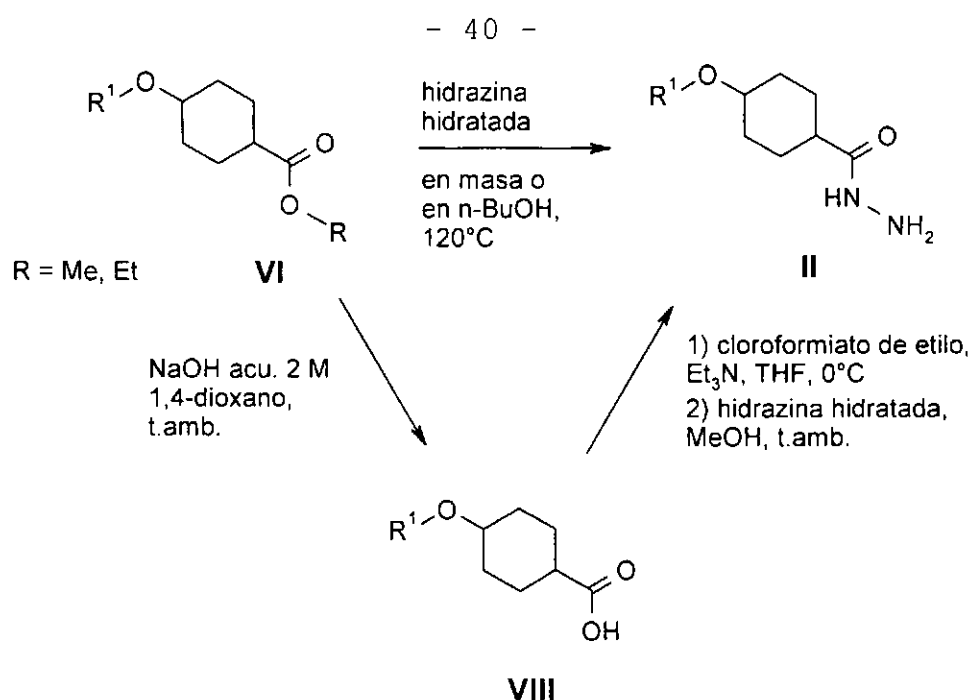


R = Me, Et

Esquema 6: Esquema general F

Los compuestos de la fórmula (VI-b) (compuestos de la fórmula (VI), en la que R¹ está sustituido por Cl) pueden desclorarse en condiciones hidrogenolíticas, en presencia de paladio sobre carbón y trietilamina en acetato de etilo, a

15 temperatura ambiente.



Esquema 7: Esquema general G

El éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) puede convertirse en un derivado hidrazida de la fórmula (II) por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, el derivado éster de la fórmula (VI) puede hidrolizarse para formar el ácido carboxílico de la fórmula (VIII) empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo, por ejemplo el dioxano. Puede obtenerse un derivado hidrazida de la fórmula (II) activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula (VIII), p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y después condensándolo con hidrazina.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables formadas por reacción con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible de formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. M(OH)_n , en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de

etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I y todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos aquí descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares.

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de regenerar "in vivo" al compuesto original.

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre la V1a. Son inhibidores selectivos del receptor de la V1a y, por ello, es probable que tengan un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados en puntos que no coinciden con la diana. La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito a continuación.

Se clona el receptor de la V1a humano mediante PCR-RT a partir de RNA de hígado humano total. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de

nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H³ 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoy y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los siguientes datos representativos demuestran la actividad antagonista de los compuestos de la presente invención contra el receptor de la V1a humana.

ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)
1	8,49	20	8,11	47	8,92	74	7,95
2	8,36	22	8,05	48	9,10	75	8,55
3	8,80	23	8,04	49	8,15	79	8,59
4	8,85	26	8,38	51	8,43	80	7,90
5	8,77	28	8,51	52	8,46	82	8,26
6	8,80	29	8,33	54	8,41	83	8,39
7	8,77	30	8,48	55	8,03	85	8,12
8	8,70	31	8,68	57	8,24	86	8,46

ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)	ej.	pKi (hV1a)
9	8,74	34	8,57	61	8,82	89	7,91
10	8,68	35	8,31	63	8,34	92	8,62
11	8,26	36	8,12	64	8,02	93	8,10
13	8,27	37	8,77	66	8,04	95	8,04
14	8,03	38	7,74	67	8,48	98	8,52
16	8,54	43	8,21	68	8,21	101	8,04
17	8,43	44	8,47	69	8,96	105	8,24
18	8,02	45	8,44	70	8,04	110	7,29
19	8,51	46	8,54	72	8,62	111	8,48

Tabla 3: pKi de los compuestos de ejemplos seleccionados sobre la V1a humana

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéu-
 5 ticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de
 preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse
 por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de
 gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la
 administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de
 10 supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido
 farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u
 orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas
 recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden
 15 utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteá-
 rico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los
 excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites
 vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son
 20 p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes
 idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los

polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc. Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención pero no la limitan. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Los ejemplos de composiciones según la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2. lactosa	45	105	30	150
3. almidón de maíz	15	6	6	60
4. celulosa microcristalina	34	30	30	450
5. estearato magnésico	1	1	1	1
total	100	167	167	831

Tabla 4: composición posible de tableta

Procedimiento de fabricación

- 5
1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.

2. Se secan los gránulos a 50°C.

3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.

4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula				
	5	10	25	100	500
1. compuesto de la fórmula I	5	10	25	100	500
2. lactosa	159	155	123	148	-
3. almidón de maíz	25	30	35	40	70
4. talco	10	5	15	10	25
5. estearato magnésico	1	-	2	2	5
total	200	200	200	300	600

10

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

- 15
1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.

2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.

3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

20

El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituratora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se le añade talco (y estearato magnésico) y se mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula
-------------	------------

compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

Tabla 6: formulación posible de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
gelatina	75
glicerina del 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

- 5 Se disuelve el compuesto de la fórmula I en los demás ingredientes fundidos por calentamiento y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda ya rellena se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo C

- 10 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

ingrediente	mg/supositorio
compuesto de la fórmula I	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Tabla 8: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I en forma finamente pulverizada y se agita para dispersarlo por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja enfriar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en láminas metálicas.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

ingrediente	mg/solución inyectable
compuesto de la fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético, cantidad suficiente	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/bolsita
compuesto de la fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetilcelulosa sódica	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato magnésico	10
aditivos aromatizadores	1
total	2500

Tabla 10: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y
5 aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

Ejemplos

Se facilitan los siguientes ejemplos 1 – 111 para ilustrar la invención. No deberán tomarse como un límite del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos de la misma.

10 Compuestos intermedios éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV)

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato 1

cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se calienta a reflujo durante una noche una solución del ácido cis-4-
15 hidroxi-ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 69,4 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de ácido sulfúrico concentrado en metanol (700 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se neutraliza con la adición de carbonato sódico sólido. Se agita la mezcla durante 30 min, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se separan
20 los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en bruto (10,3 g, 94%) en forma de aceite incoloro, que se emplea en los pasos siguientes sin más purificación. EM m/e = 159 (M+H⁺).

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato 2

trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 63% con arreglo al procedimiento descrito para la obtención del cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo empleando el ácido trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en lugar del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico. EM (EI) m/e = 159 (M⁺, 1%), 140 (M⁺-H₂O, 45%).

30 Compuestos intermedios éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI)

Procedimiento general I

Eterificación en condiciones de Mitsunobu

A una solución de trifenilfosfina (1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (0,1 M) se le añade a 0°C el azodicarboxilato de dietilo (1,2 eq.). Pasados 20 min se añaden sucesivamente a 5°C un derivado fenol de la fórmula (V) (1,2 eq.) y una
5 solución de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) en tetrahidrofurano (1-3 M). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3-18 h. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución de acetato de etilo con una o dos porciones
10 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI).

15 Procedimiento general II

arilación mediada por el metanosulfonato sódico

A una solución de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) (1 eq.) y un derivado cloruro de heteroarilo (1 eq.) en N,N-dimetilformamida seca (1 M) se le añade sucesivamente el metanosulfonato sódico (85%, 0,25 - 1
20 eq.) y carbonato potásico (1,5 eq.). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 3-18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre éter de metilo y tert-butilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una o dos
25 porciones de agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-heteroariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-a).

Procedimiento general III

arilación catalizada con cobre

30 A una mezcla de yoduro cuproso (0,1 eq.), 1,10-fenantrolina (0,2 eq.) y un derivado cloruro de heteroarilo (1 eq.) en tolueno (2 M) se le añaden el éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) (1 eq.) y carbonato de cesio (2

eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-heteroariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-a).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 1

10 trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 23% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: fenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

15 ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 234 (M^+).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 2

cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 54% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: fenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: trans-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 234 (M^+).

25 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 3

trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite rosa en un rendimiento del 29% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 4-fluorfenol

30 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 252 (M^+).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 4

trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

5 fenol: 4-hidroxibenzonitrilo

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 260 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 5

10 trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 4-trifluormetil-fenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

15 EM m/e = 303 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 6

trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 38% de acuerdo con el procedimiento general I.

20 fenol: 3-clorofenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 268 (M^+).

25 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 7

trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite rosa en un rendimiento del 33% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3-metoxifenol

30 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 265 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 8

trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 29% de acuerdo con el procedimiento general I.

5 fenol: 3-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 259 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 9

10 trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3-metilfenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

15 EM m/e = 248 (M⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 10

trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3-tert-butilfenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 291 (M+H⁺).

25 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 11

trans-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3-trifluormetilfenol

30 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 302 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 12

trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se puede obtener el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

5 fenol: 4-fluorfenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 13

trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido rosa en un rendimiento del 34% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2-hidroxibenzonitrilo

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

15 EM m/e = 260 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 14

trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 15% de acuerdo con el procedimiento general I.

20 fenol: 2-metilfenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 248 (M^+).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 15

25 trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 22% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3,5-difluorfenol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

30 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 16

trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 20% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2-naftol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

5 ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 284 (M^+).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 17

trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un
10 rendimiento del 20% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 1-naftol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 284 (M^+).

15 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 18

trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 25% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 3-hidroxipiridina

20 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 236 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 19

trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en
un rendimiento del 29% de acuerdo con el procedimiento general I.

Fenol: 3-cloro-5-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

30 EM m/e = 270 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 20

trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo en un rendimiento del 36% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

5 ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 236 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 21

trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento

10 general I.

fenol: 6-cloro-piridin-2-ol

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 270 ($M+H^+$).

15 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 22

trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento

general I.

fenol: 5-cloro-piridin-2-ol

20 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 270 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 23

trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 32% de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de metilo

30 EM m/e = 265 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 24

cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:2)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo en un rendimiento del 24% de acuerdo con el procedimiento general III.

cloruro de heteroarilo: 2-cloropirimidina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-

5 ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)

EM m/e = 251 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 25

cis/trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
10 rendimiento del 15% de acuerdo con el procedimiento general II.

cloruro de heteroarilo: 2-cloropirazina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)

EM m/e = 251 (M+H⁺).

15 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 26

cis/trans-4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un
rendimiento del 38% de acuerdo con el procedimiento general III.

cloruro de heteroarilo: 4,6-dicloropirimidina

20 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-

ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)

EM m/e = 284 (M⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 27

cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)

25 A una solución purgada con argón de cis/trans-4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-
ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,05 g, 3,69 mmoles) y trietilamina (0,52 ml,
3,69 mmoles) en acetato de etilo (37 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón
(0,078 g). Se purga la mezcla reaccionante con hidrógeno gas y se agita a
temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno gas. Se
30 separan el catalizador y las sales amónicas por filtración con Decalite. Se
concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado

(0,92 g) en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo.
EM m/e = 251 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 28

cis/trans-4-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 39% de acuerdo con el procedimiento general III.

cloruro de heteroarilo: 3,6-dicloropiridazina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-
ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)

10 EM m/e = 285 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 29

cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)

A una solución purgada con argón de cis/trans-4-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-
ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,30 g, 4,57 mmoles) y trietilamina (0,64 ml,
15 4,57 mmoles) en acetato de etilo (46 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón
(0,097 g). Se purga la mezcla reaccionante con hidrógeno gas y se agita durante
4 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno gas. El catalizador y
se separan las sales amónicas por filtración con Decalite. Se concentra el líquido
filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,09 g, 95%) en forma
20 de aceite ligeramente amarillo. EM m/e = 251 (M+H⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 30

trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento
general I.

25 fenol: 3-fluor-2-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-
ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 253 (M⁺).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 31

30 trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento
general I.

fenol: 5-fluor-2-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 254 ($M+H^+$).

5 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 32

trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2-hidroxi-6-metilpiridina

10 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

EM m/e = 250 ($M+H^+$).

éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 33

cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.

fenol: 2-hidroxipiridina

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

20 EM m/e = 236 ($M+H^+$).

Compuestos intermedios del ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (VIII)

ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 1

ácido cis/trans-4-pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2)

25 A una solución del cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:2) (0,35 g, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (7,0 ml, 14 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 0,5 M de cloruro de hidrógeno (50 ml) y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,26 g, 83%) en
30 forma de aceite amarillo. EM m/e = 221 ($M-H^+$).

ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 2

ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

A una solución de cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (0,90 g, 3,6 mmoles) en 1,4-dioxano (18 ml) se le añade una solución
5 acuosa 2 M de hidróxido sódico (18 ml, 36 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (42 ml) y se extrae con cuatro porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,76
10 g, 95%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 221 (M-H⁺).

ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 3

ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

A una solución del cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,05 g, 4,19 mmoles) en 1,4-dioxano (21 ml) se le añade una solución
15 acuosa 2 M de hidróxido sódico (21 ml, 42 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (44 ml) y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,80 g, 86%) en
20 forma de sólido blanco mate. EM m/e = 221 (M-H⁺).

Compuestos intermedios de la hidrazida de la fórmula (II)

Procedimiento general IV

Conversión de éster en hidrazida

Se calienta a 120°C durante 5 h una mezcla del éster 4-(ariloxi)-
25 ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) (1 eq.) e hidrazina hidratada (5 eq.). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano y agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto, que se usa
30 en el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1

hidrazida del ácido trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 4 h una mezcla de trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo (1,07 g, 4,57 mmoles) e hidrazina hidratada (0,22 g, 4,48 mmoles). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en
5 bruto en forma de sólido blanco, en un rendimiento cuantitativo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 235 (M+H⁺).

Hidrazida 2

hidrazida del ácido cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 24 h una mezcla de cis-4-fenoxi-
10 ciclohexanocarboxilato de metilo (0,55 g, 2,3 mmoles) e hidrazina hidratada (0,11 g, 2,3 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno (70 ml). Después de la evaporación del disolvente, se suspende otra vez el residuo en tolueno (70 ml). Se evapora el disolvente y se seca el residuo con vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el
15 compuesto epigrafiado en bruto (0,50 g, 92%) en forma de espuma ligeramente amarilla, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 235 (M+H⁺).

Hidrazida 3

hidrazida del ácido trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 3,5 h una mezcla de trans-4-(4-fluor-fenoxi)-
20 ciclohexanocarboxilato de metilo (0,23 g, 0,93 mmoles) e hidrazina hidratada (0,046 g, 0,91 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno (70 ml). Después de la evaporación del disolvente, se suspende otra vez el residuo en tolueno (70 ml). Se evapora el
25 disolvente y se seca el residuo en vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,22 g, 96%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 253 (M+H⁺).

Hidrazida 4

hidrazida del ácido trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(4-ciano-fenoxi)-
30 ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 260 (M+H⁺).

Hidrazida 5

hidrazida del ácido trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general

5 IV. EM m/e = 303 ($M+H^+$).

Hidrazida 6

hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,25 g, 0,93 mmoles) e hidrazina hidratada
10 (0,044 ml, 0,91 mmoles). Se añade más hidrazina hidratada (0,020 ml, 0,42 mmoles) y se agita a 120°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases
15 orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,21 g, 86%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 269 ($M+H^+$).

Hidrazida 7

20 hidrazida del ácido trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,75 mmoles) e hidrazina hidratada (0,035 ml, 0,73 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M
25 de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,18 g, 92%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 265 ($M+H^+$).

Hidrazida 8

30 hidrazida del ácido trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,277 g, 1,07 mmoles) e hidrazina hidratada

(0,104 ml, 2,14 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se tritura el residuo en metanol (7 ml). Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,15 g, 55%) en forma de sólido ligeramente rojo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 260 (M+H⁺).

10 Hidrazida 9

hidrazida del ácido trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 249 (M+H⁺).

15 Hidrazida 10

hidrazida del ácido trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV.

20 Hidrazida 11

hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 303 (M+H⁺).

25 Hidrazida 12

hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV.

Hidrazida 13

30 hidrazida del ácido trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,77 mmoles) e hidrazina hidratada

(0,037 ml, 0,76 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el
5 compuesto epigrafiado en bruto (0,18 g, 90%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 260 (M+H⁺).

Hidrazida 14

hidrazida del ácido trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-o-toliloxi-
10 ciclohexanocarboxilato de metilo (0,091 g, 0,36 mmoles) e hidrazina hidratada (0,02 ml, 0,36 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno. Después de la evaporación del disolvente, se seca el residuo en vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,73 g, 81%) en forma de sólido blanco, que se usa en el
15 paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 249 (M+H⁺).

Hidrazida 15

hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,148 g, 0,548 mmoles) e hidrazina
20 hidratada (0,106 ml, 2,19 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de acetato de etilo (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío,
25 obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,14 g, 96%) en forma de sólido ligeramente amarillo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 271 (M+H⁺).

Hidrazida 16

hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

30 Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,130 g, 0,457 mmoles) e hidrazina hidratada (0,02 ml, 0,45 mmoles) en metanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura

ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,112 g, 86%) en forma de sólido amarillo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 285 (M+H⁺).

Hidrazida 17

hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,130 g, 0,457 mmoles) e hidrazina hidratada (0,022 ml, 0,45 mmoles) en metanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla 3:1 del compuesto epigrafiado en bruto y el material de partida. Se disuelve la mezcla (0,12 g) e hidrazina hidratada (0,022 ml, 0,45 mmoles) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y se calienta a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,120 g, 83%) en forma de sólido amarillo con una pureza del 90%, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 285 (M+H⁺).

25 Hidrazida 18

hidrazida del ácido trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,141 g, 0,599 mmoles) e hidrazina hidratada (0,029 ml, 0,59 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el

compuesto epigrafiado en bruto (0,061 g, 43%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

Hidrazida 19

hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

5 Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,19 g, 0,70 mmoles) e hidrazina hidratada (0,14 ml, 2,8 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se tritura la mezcla reaccionante en tolueno (100 ml). Se recoge el producto por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto
10 epigrafiado en bruto (0,15 g, 79%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 270 (M+H⁺).

Hidrazida 20

hidrazida del ácido trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 68 h una mezcla de trans-4-(piridin-2-iloxi)-
15 ciclohexanocarboxilato de metilo (1,33 g, 5,66 mmoles) e hidrazina hidratada (0,55 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra la mezcla reaccionante y se seca a 100°C en vacío alto (aprox. 1-2 mbares) durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,28 g, 96%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más
20 purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

Hidrazida 21

hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general
25 IV. EM m/e = 270 (M+H⁺).

Hidrazida 22

hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general
30 IV.

Hidrazida 23

hidrazida del ácido trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-
ciclohexanocarboxílico

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,76 mmoles) e
5 hidrazina hidratada (0,15 ml, 3,0 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se seca en vacío alto (aprox. 1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,19 g, 95%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 265 (M+H⁺).

Hidrazida 24

10 hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
(1:2)

A una solución del ácido cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2) (0,258 g, 1,16 mmoles) y trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmoles) en THF (6 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,111 ml, 1,16
15 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,116 g, 2,32 mmoles) en metanol (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se reparte entre acetato de etilo (50 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y
20 salmuera (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con cinco porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,177 g, 65%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

25 Hidrazida 25

hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 72 h una mezcla de cis/trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1,11 g, 4,41 mmoles) e hidrazina hidratada (0,442 g, 8,83 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la
30 mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con

sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se tritura la cis/trans-hidrazida en bruto en acetato de etilo (5 ml). Se recoge el precipitado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,236 g, 23%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

Hidrazida 26

hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

A una solución (1:1) del ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (0,750 g, 3,37 mmoles) y trietilamina (0,470 ml, 3,37 mmoles) en THF (16 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,322 ml, 3,37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,338 g, 6,75 mmoles) en metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,588 g, 74%) en forma de sólido blanco mate, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

Hidrazida 27

hidrazida del ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

A una solución del ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1) (0,780 g, 3,51 mmoles) y trietilamina (0,489 ml, 3,37 mmoles) en THF (17 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,334 ml, 3,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,351 g, 7,02 mmoles) en metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente a

presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con 5 porciones de 75 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,580 g, 70%) en forma de sólido blanco mate, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

Hidrazida 28

hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

10 Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,60 g, 2,4 mmoles) e hidrazina hidratada (0,53 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases
15 orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,45 g, 83%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 254 (M+H⁺).

Hidrazida 29

20 hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,92 g, 3,6 mmoles) e hidrazina hidratada (0,80 ml, 16 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua
25 (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,55 g, 67%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 254 (M+H⁺).

30 Hidrazida 30

hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,62 g, 2,5 mmoles) e hidrazina hidratada (0,55 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,48 g, 86%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 250 (M+H⁺).

10 Hidrazida 31

hidrazida del ácido cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante una noche una mezcla de cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,39 g, 1,6 mmoles) e hidrazina hidratada (0,40 ml, 8,2 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,35 g, 91%) en forma de aceite incoloro, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

Compuestos intermedios de la tiolactama de la fórmula (III)

7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

a) 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno

25 A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (80 g, 0,42 moles) y trietilamina (64 ml, 0,46 moles) en diclorometano (840 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) durante un período de 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de los 32°C por enfriamiento con un baño de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente (970 ml). Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío,

obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón que se usa en el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 205 (M^+).

b) (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo

Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla del 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno (85 g, 0,41 moles), clorhidrato del glicinato de etilo (70 g, 0,50 moles) y trietilamina (121,4 ml, 0,8665 moles) en etanol (1000 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente. Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 g, 99%) en forma de sólido amorfo marrón que se usa en el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 273 ($M+H^+$).

c) [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo

Se agita a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más una solución del (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo (110 g, 0,403 moles), dicarbonato de di-tert-butilo (180 g, 0,807 moles) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 moles) en diclorometano (1200 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (76,4 g, 51%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e = 373 ($M+H^+$).

d) [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo

A una solución del [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo (69,0 g, 0,186 moles) en acetato de etilo (1200 ml) se le añade bromuro de cinc (8,5 g, 0,037 moles). Después de 15 min se purga la mezcla reaccionante con argón. Después de la adición del catalizador de paladio (al 10% sobre carbón activado, 7,9 g, 0,0074 moles) se hidrogena la mezcla a presión ambiente durante un periodo de aprox. 48 h hasta que se hayan consumido aprox. 13 l de hidrógeno gas. Se separa el catalizador por filtración y se lava el líquido filtrado con dos porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, cada una. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (60,6 g, 95,5%) en forma de sólido ceroso amarillo. EM m/e = 343 ($M+H^+$).

e) 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

A una solución del [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo (60 g, 0,18 moles) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añade en
5 pequeñas porciones a 5°C el tert-butoxido potásico (22 g, 0,19 moles) enfriando con un baño de agua-hielo. Una vez finalizada la adición, se separa el baño de enfriamiento, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se le añade agua (400 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (280 ml) y acetato de etilo (800 ml). Pasados 10 min se recoge el precipitado por
10 filtración. Se separa la fase orgánica del líquido filtrado, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se reúnen el residuo y el precipitado, previamente recogido por filtración, y cristalizado en acetato de etilo caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (46 g, 88%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 295 (M-H⁺).

15 f) 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo (41,1 g, 0,139 moles) y
1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenilo) (31,5 g, 0,0763
20 moles) en tetrahidrofurano (1100 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se cristaliza el residuo con etanol caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (37,5 g, 86,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 311 (M-H⁺).

25 7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en rendimientos comparables a los obtenidos con los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis del 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-
30 benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo empleando en el paso a) el alcohol de 5-fluor-2-nitrobencílico en lugar del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico. EM m/e = 297 (M-H⁺).

Ejemplos

Procedimiento general V

condensación de hidrazida y tiolactama para formar un triazol

Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de un derivado hidrazida
5 de la fórmula (II) (1-1,5 eq.) y una tiolactama de la fórmula (III) (1 eq.) en n-butanol
(0,1-0,2 M). Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el disolvente
y se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose un compuesto de la
fórmula (I). Cuando se emplea una tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de
la fórmula (III) en los que R² es tert-butoxicarbonilo), se puede eliminar total o
10 parcialmente por calentamiento el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol
resultante de la fórmula (I-a) y se obtiene como producto adicional o único un
derivado amina secundaria de la fórmula (I-b).

Procedimiento general VI

eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

15 Se calienta a 50°C durante 15-60 min una solución de un derivado N-BOC
de fórmula general (I-a) (1 eq.) en una solución de cloruro de hidrógeno (10 - 20
eq. de HCl) 1,25 M en metanol o 1,5 M en etanol. Después de enfriar a tempera-
tura ambiente, se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un
derivado amina secundaria de la fórmula general (I-b) en forma de sal clorhidrato.
20 Opcionalmente se puede obtener la base libre repartiendo la sal clorhidrato entre
una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, p.ej.
acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa
con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se
secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío,
25 obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula (I-b).

Procedimiento general VII

N-alquilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la
fórmula (I-b) como base libre o como sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina
30 (1 eq. cuando se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula (I-b)) y
un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Después de enfriar a 0°C, se le añade
cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura

ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se obtiene por cromatografía flash un derivado N-alquilo de la fórmula (I).

5 Ejemplo 1

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 83% de acuerdo con el procedimiento general V.

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 495 (M+H⁺).

Ejemplo 2

15 clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 98% a partir del trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el
20 procedimiento general VI. EM m/e = 395 (M+H⁺).

Ejemplo 3

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
25 rendimiento del 64% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 4

30 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona

A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,071 g, 0,18 mmoles) y trietilamina

(0,048 ml, 0,35 mmoles) en diclorometano se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,18 mmoles). Se agita durante 18 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,039 g, 54%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 437 (M+H⁺).

Ejemplo 5

10 trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,065 g, 0,15 mmoles) y trietilamina (0,044 ml, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,013 ml, 0,17 mmoles). Después de agitar durante 20 h, se transfiere la mezcla reaccionante directamente a una columna de cromatografía de gel de sílice. Por elución con n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,051 g, 72%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 473 (M+H⁺).

20 Ejemplo 6

trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y glicolaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439 (M+H⁺).

Ejemplo 7

trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 45% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-

5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y acetona de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 437 (M+H⁺).

Ejemplo 8

dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-

5 2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico

A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,062 g, 0,14 mmoles) y trietilamina (0,030 ml, 0,22 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (0,023 ml, 0,22 mmoles). Después
10 de agitar durante 72 h, se transfiere la mezcla reaccionante directamente a una columna de cromatografía de gel de sílice. Por elución con n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,042 g, 58%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 502 (M+H⁺).

Ejemplo 9

15 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H- 2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

A una mezcla del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,064 g, 0,15 mmoles) y carbonato potásico (0,062 ml, 0,45 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añade a temperatura
20 ambiente el bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,040 ml, 0,16 mmoles). Se agita a 50°C durante 72 h, se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por
25 purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,044 g, 63%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM m/e = 486 (M+H⁺).

Ejemplo 10

30 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza- benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona

A una mezcla del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,179 g, 0,41 mmoles) en

tetrahidrofurano (2 ml) se le añade trietilamina (0,058 ml, 0,41 mmoles). Se agita la suspensión durante 10 minutos. Se separan las sales amónicas por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en tetrahidrofurano (3 ml), se añade de forma sucesiva la N,N-dimetilglicina (0,056 g, 0,54 mmoles) y el clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,104 g, 0,54 mmoles). Se agita a 50°C durante 18 h, se reparte entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,057 g, 28%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 480 (M+H⁺).

Ejemplo 11

trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 479 (M+H⁺).

Ejemplo 12

clorhidrato de trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir de trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 379 (M+H⁺).

Ejemplo 13

trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63% a partir del clorhidrato de trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 393 (M+H⁺).

5 Ejemplo 14

cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69% de acuerdo con el procedimiento general V.

10 Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 495 (M+H⁺).

Ejemplo 15

15 clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el
20 procedimiento general VI. EM m/e = 395 (M+H⁺).

Ejemplo 16

cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
25 rendimiento del 73% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 17

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
30 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

5 EM m/e = 513 (M+H⁺).

Ejemplo 18

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
10 rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 413 (M+H⁺).

Ejemplo 19

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
15 2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 427 (M+H⁺).

20 Ejemplo 20

trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

25 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 520 (M+H⁺).

30 Ejemplo 21

clorhidrato de trans-4-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

Ejemplo 22

5 trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-4-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM
10 m/e = 434 (M+H⁺).

Ejemplo 23

trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento
15 general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
20 EM m/e = 563 (M+H⁺).

Ejemplo 24

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e =
25 463 (M+H⁺).

Ejemplo 25

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
30 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-

benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII.
EM m/e = 477 (M+H⁺).

Ejemplo 26

trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
5 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 74% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-fenoxi)-
ciclohexanocarboxílico

10 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 529 (M+H⁺).

Ejemplo 27

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
15 2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo a
partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general
VI. EM m/e = 429 (M+H⁺).

20 Ejemplo 28

trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un
rendimiento del 83% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-
25 ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de
acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 443 (M+H⁺).

Ejemplo 29

trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un
rendimiento del 75% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

5 EM m/e = 525,5 (M+H⁺).

Ejemplo 30

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
10 rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 425 (M+H⁺).

Ejemplo 31

trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
15 2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 43% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439 (M+H⁺).

20 Ejemplo 32

trans-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 18% con una pureza de aproximadamente el 80% según CL-EM
25 de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

30 EM m/e = 520 (M+H⁺).

Ejemplo 33

clorhidrato de trans-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 95% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

Ejemplo 34

trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 43% a partir del clorhidrato de trans-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 434 (M+H⁺).

Ejemplo 35

15 trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

20 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 509 (M+H⁺).

Ejemplo 36

25 clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 37

30 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 423,5 (M+H⁺).

5 Ejemplo 38

trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 551,5 (M+H⁺).

15 Ejemplo 39

clorhidrato de trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 451 (M+H⁺).

Ejemplo 40

trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 465 (M+H⁺).

Ejemplo 41

30 trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

5 EM m/e = 563 (M+H⁺).

Ejemplo 42

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 463 (M+H⁺).

Ejemplo 43

trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

20 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 513 (M+H⁺).

Ejemplo 44

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 413 (M+H⁺).

Ejemplo 45

30 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 427,5 (M+H⁺).

5 Ejemplo 46

trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento general V.

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 520 (M+H⁺).

15 Ejemplo 47

clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 99% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

Ejemplo 48

trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50% a partir del clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 434 (M+H⁺).

30 Ejemplo 49

trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

5 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 509 (M+H⁺).

Ejemplo 50

clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 51

15 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 72% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y
20 paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 423 (M+H⁺).

Ejemplo 52

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 58% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

30 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 53

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-

4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 431 (M+H⁺).

Ejemplo 54

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 39% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 55

trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 78% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 545 (M+H⁺).

Ejemplo 56

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 57

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 60% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 459 (M+H⁺).

5 Ejemplo 58

trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 73% de acuerdo con el procedimiento general V.

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 545 (M+H⁺).

15 Ejemplo 59

trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97% a partir de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 60

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 73% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 459 (M+H⁺).

Ejemplo 61

30 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 51% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

5 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 496 ($M+H^+$).

Ejemplo 62

diclorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
10 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 ($M+H^+$).

15 Ejemplo 63

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41% a partir del diclorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-
20 ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 ($M+H^+$).

Ejemplo 64

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 71% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
30 carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 530 ($M+H^+$).

Ejemplo 65

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 430 (M+H⁺).

Ejemplo 66

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 65% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 67

trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 77% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 496 (M+H⁺).

Ejemplo 68

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 (M+H⁺).

Ejemplo 69

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 41% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-
5 ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de
acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 (M+H⁺).

Ejemplo 70

trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-
tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento
general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-
ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
15 carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 530 (M+H⁺).

Ejemplo 71

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-
dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-
cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-
carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e =
430 (M+H⁺).

Ejemplo 72

25 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-
cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII.
30 EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 73

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

5 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 530 (M+H⁺).

10 Ejemplo 74

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 430 (M+H⁺).

Ejemplo 75

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 76

25 trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 64% de acuerdo con el procedimiento general V.

30 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 525,5 MS ($M+H^+$).

Ejemplo 77

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-
5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-
ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de
acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 425 ($M+H^+$).

Ejemplo 78

10 trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-
dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 15% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-
pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y
15 paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439
($M+H^+$).

Ejemplo 79

trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

20 y

Ejemplo 80

cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-
25 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-
[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-
carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía flash de
acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-
30 ciclohexanocarboxílico (1:2)

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 38%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 8%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 81

trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 73% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 82

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 34% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 83

trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 84

trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 84% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 85

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 45% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 86

trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

y

Ejemplo 87

cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía de columna flash de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 24%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 23% de acuerdo con el procedimiento general V. EM $m/e = 497 (M+H^+)$.

5 Ejemplo 88

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM $m/e = 397 (M+H^+)$.

Ejemplo 89

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 29% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM $m/e = 411 (M+H^+)$.

Ejemplo 90

20 clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM $m/e = 397 (M+H^+)$.

Ejemplo 91

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 28% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM $m/e = 411 (M+H^+)$.

Ejemplo 92

trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

y

5 Ejemplo 93

cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-
10 [4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía de columna flash de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

15 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 19%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

20 Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 23%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 94

25 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

30 Ejemplo 95

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 11% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

5 Ejemplo 96

clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 97

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 3% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 98

20 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y posterior tratamiento del producto en bruto en las condiciones del procedimiento general VI.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

30 EM m/e = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 99

trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 428 (M+H⁺).

Ejemplo 100

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 36% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 442 (M+H⁺).

Ejemplo 101

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y posterior tratamiento del producto en bruto en las condiciones del procedimiento general VI.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 102

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 61% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 428 (M+H⁺).

Ejemplo 103

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro
5 en un rendimiento del 76% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-
ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de
acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 442 (M+H⁺).

Ejemplo 104

trans-8-cloro-5-(2-fluor-etil)-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-
10 dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se trata a 0°C una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-
ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24
mmoles) y carbonato potásico (67 mg, 0,48 mmoles) en acetonitrilo (1,2 ml) con 1-
bromo-2-fluoretano (37 mg, 0,29 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se
15 calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche. Se filtra la mezcla y se
concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash se
obtiene el compuesto epigrafiado (17 mg, 15%) en forma de sólido blanco. EM
m/e = 460 (M+H⁺).

Ejemplo 105

20 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un
rendimiento del 72% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y
posterior tratamiento del producto en bruto con las condiciones del procedimiento
25 general VI.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-
ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-
carboxilato de tert-butilo

30 EM m/e = 410 (M+H⁺).

Ejemplo 106

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 424 (M+H⁺).

Ejemplo 107

trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro en un rendimiento del 62% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 438 (M+H⁺).

Ejemplo 108

15 trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se trata a 0°C una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,49 mmoles) en diclorometano (1 ml) con el trifluormetanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (63 mg, 0,29 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 30 min y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. Se extraen cada una de las fases acuosas con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash se obtiene el compuesto epigrafiado (98 mg, 25 85%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 474 (M+H⁺).

30

Ejemplo 109

cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 79% de acuerdo con el procedimiento general V.

5 Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 496 ($M+H^+$).

Ejemplo 110

10 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 81% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 ($M+H^+$).

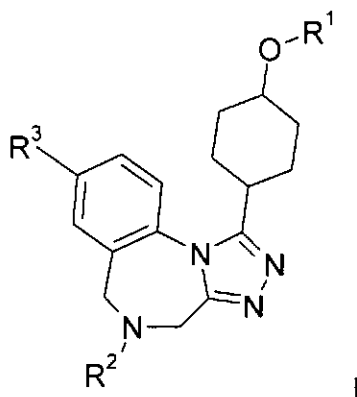
Ejemplo 111

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 51% a partir del cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 ($M+H^+$).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula general I



5 en la que

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A;

R^2 es H,

alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxí C_{1-12} ,

$-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A,

$-(CH_2)_r-NR^iR^{ii}$,

$-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo C_{1-12} está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxí C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qOC(O)$ -alquilo C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,

$-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxí C_{1-12} ,

$-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} ,

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$,

R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7

miembros que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S,

dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más
sustituyentes elegidos con independencia entre B,

q es el número 1, 2, 3 ó 4,

r es el número 2, 3 ó 4,

5 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇,

B es oxo, halógeno, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇,

R³ es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo
aromático mono- o bicíclico,

un anillo aromático monocíclico monovalente de 5 ó 6 miembros o aromático

15 bicíclico monovalente de 9 ó 10 miembros que contiene de uno a cuatro
heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del
anillo son C,

cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes
elegidos con independencia entre A; y

20 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇,
hidroxialquilo C₁₋₇.

3. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico

25 monovalente formado por un anillo monoaromático.

4. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las

reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es naftilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo,
piridinilo o pirimidinilo.

30

5. El compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1

ó 2, en el que R¹ es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-

cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-di-fluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

6. El compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R^1 es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-di-fluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

7. El compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^1 es fenilo o piridinilo.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que: R^2 es H,

alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH o F,
- $(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
-C(O)-alquilo C_{1-12} ,
-C(O) $(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
-C(O)O-alquilo C_{1-12} ,
-S(O) $_2$ -alquilo C_{1-12} , o
-S(O) $_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que:

R^2 es H,

alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

$-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

5 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,

$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

$-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,

10 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el
15 que R^2 es alquilo C_{1-12} .

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el
que R^2 es 2-hidroxi-etilo, 2-fluor-etilo, 2,2-difluor-etilo, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, $-C(O)$ metilo, $-CH_2$ -piridin-2-ilo, $-COO$ -t-butilo, H, i-propilo, metilo, $-S(O)_2$ metilo o $-S(O)_2N$ (metilo) $_2$.
20

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el
que R^2 es 2-hidroxi-etilo, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, $-C(O)$ metilo, $-CH_2$ -piridin-2-ilo, $-COO$ -t-butilo, H, i-propilo, metilo, $-S(O)_2$ metilo o $-S(O)_2N$ (metilo) $_2$.
25

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el
que R^2 es metilo.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el
30 que R^3 es Cl.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, dicho compuesto se elige entre:

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

5 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-

10 etanona,

trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,

15 trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-

20 tetraaza-benzoazuleno,

trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,

trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

25 trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-

30 benzoazuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 20 tetraaza-benzoazuleno,
- trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
- trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- 10 trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 20 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 30 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 10 tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 30 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

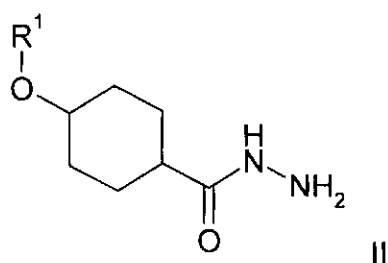
- cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
5 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
10 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
15 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2-fluor-etil)-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-
20 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
25 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno o
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

- 30 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho compuesto se elige entre el trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-

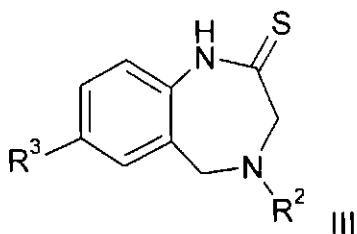
dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, dicho compuesto es el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

18. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17, que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula (III)



15 para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

19. Un compuesto fórmula I, cuando es obtenido mediante el procedimiento descrito en la reivindicación 18.

20

20. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

21. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción

sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

5

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22, que es útil
10 para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

15

24. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de
20 vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

25. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivin-
30 dicaciones 1-17 a un ser humano o a un animal.

26. La invención tal como se ha descrito.



No. 11-039945- -00000-0000

Fecha: 2011-03-31 16:28:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 134

PATENTE DE INVENCION ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1 ☒

Indicación que se solicita una PCT

2.1 ☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes.

2. ☒

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 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 grafica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

2020
Bogotá D.C.,

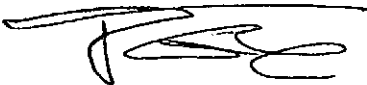
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

REFERENCIA	Radicación No.	11 39945
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/65354
	Fecha inicio fase nacional	28/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13812
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

22 JUN 2011

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

adpall