



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. EXPEDIENTE N°

04-34582

54. TÍTULO

"DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES
DE PDE4 PARA EL TRATAMIENTO DE SINDROMES NEUROLOGICOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO

100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO

DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.

15 ABR. 2004

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04034502 00000000

Folios: 104

Fecha (MM): 2004-04-15 14:56:58

Trámite : 011 PC1-POTEN) 379 FASE NNCJ 411 PRESELEC

Dependencia: B200 DEPENDENCIA DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Dirección: 100 Phillips Parkway, Montvale, NJ 07645,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Montvale, NJ, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CARRERA 9 No. 93-09

Teléfono: 810 74 80 Fax: 810 07 06
E-mail: acastell@impsat.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número 30779.854 TPA 70.818

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER ANEXO No. 1

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio VER ANEXO No. 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/32834Fecha 16/10/2002Publicación Internacional No. WO 03/032981 A1Fecha 24/04/2003

⑥

Título (64)

**"DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4
PARA EL TRATAMIENTO DE SINDROMES NEUROLÓGICOS"**

⑦

Clasificación Internacional (51)

A01K 31/4015

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

16/10/2001

(31) Número de Solicitud

60/328.314

⑨

Comprobante de pago No.

04- 29867

Fecha

Abril 16, 2004

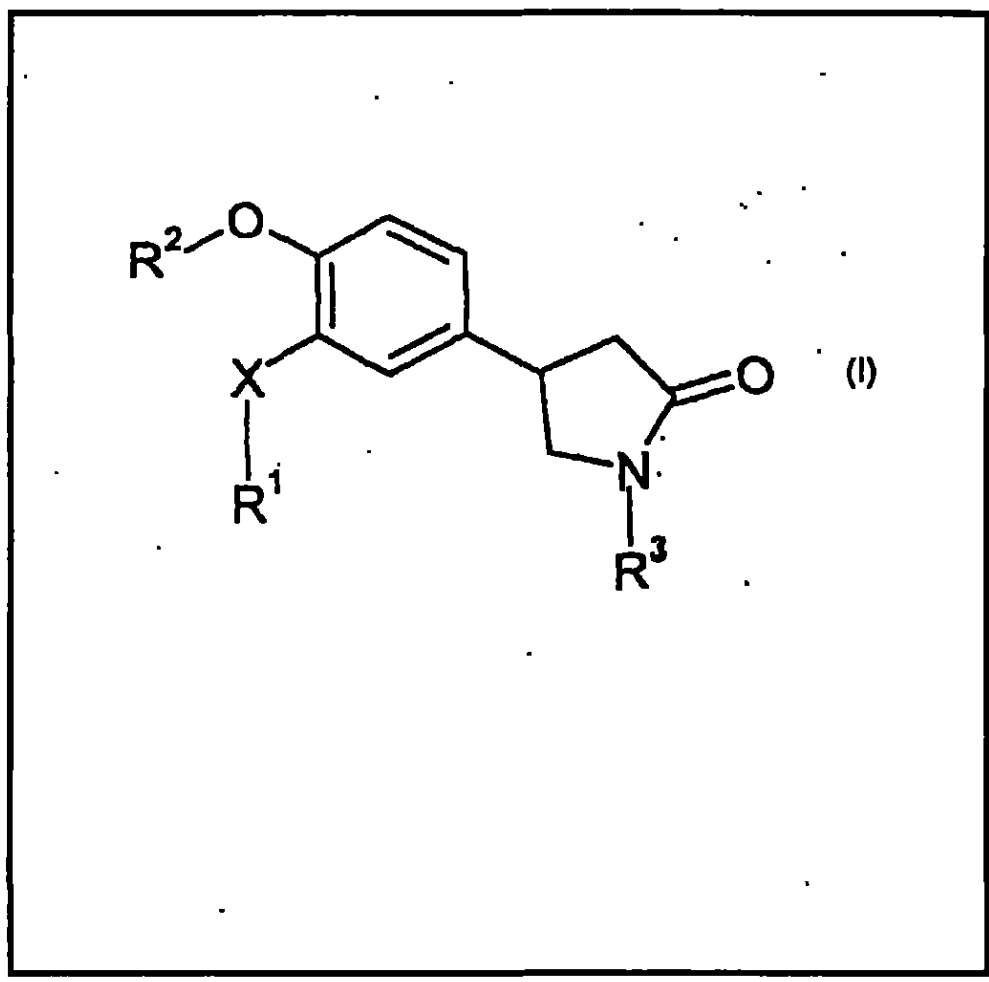
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

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.
- ☒ Poderes, al fuere el caso, junto con la sustitución del mismo hecha a mi favor
- ☐ 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, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Copia del formato PCT/IB/306 (cambio de nombre de uno de los inventores)

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA: *Margarita Castellanos*
C.C. No. 39.779.654 Usaquén - TPA 70.818 C.S.J.

15 ABR. 2004

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 8349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

ANEXO No. 1

INVENTORES

NOMBRE	DIRECCION	NACIONALIDAD
1. RUIPING LIU	Apt. 1, 95 High Street, Huntington, NY 11743, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estadounidense
2. MICHAEL DE VIVO	Apt. 1B, 386 Columbus Ave., New York, NY 10024, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estadounidense
3. HANS-JURGEN ERNST HESS	26 Jericho Drive, Old Lyme, CT 06371, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estadounidense
4. ALLEN HOPPER	29 Dean Street, Glen Rock, NJ 07452, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estadounidense
5. ERIK KUESTER	3 Haines Ct., Franklin, NJ 07416, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estadounidense
6. ASHOK TEHIM	246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Canadiense

4

NIT : 800176089-2

SUPLENIENTES Y COLABOR

Indicacion : 0403402 (0000000)

Folios: 104

Fecha (MM): 2004-04-15 14:56:30

Tramite : 011 PCI-PATENT 3/9 FASE NACE 411 PRESENL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,867
FECHA : ABRIL 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HILDA MARIN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8779895	13/04/2004	5,734,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.
A B O G A D O S
Carrera 9 No. 93-09
Apartado 8349
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: PODER conferido por la sociedad MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Yo, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, el poder que me confirió la sociedad MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION, con domicilio en Montvale, NJ, USA.----- debidamente legalizado por Apostilla bajo el No. A183911 el día 14 de Octubre/03, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT - Entrada en Fase Nacional, para "DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRRO LIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SINDROMES NEUROLÓGICOS"

Del Señor Jefe,

Acepto


Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. 39.773.330 de Usaquén
T.P.A. No. 58.236 del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 - Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 - 6107480


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Carrera 9 No. 93-09 - Bogotá, D.C.
Teléfonos: 6107420 - 6107480

Bogotá, D.C.
XCAMCA/4922-FNPCT

**AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**
(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Ximena Castellanos A. Llanos
Identificado con C.C. *39.773.330*
Expedida en: *Ubaguá* y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. *58736* del Consejo
de la Abogacía, con documento di-
Sup. Ind. Com.
y su...
cuya.

Ximena Castellanos A. Llanos
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a *05 ENE 2004*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



**AUTENTICACION DE FIRMA
MEDIANTE COMPARECENCIA PERSONAL**
(Art. 84 C.R.C. mod. Decr. 2282 de 1989, art. 1 mod. 36)
Ante el Notario Cuarenta y Uno (41) del círculo
de esta ciudad compareció personalmente:
Margarita Castellanos A. Llanos
Identificada con C.C. *39.774.029*
Expedida en: *Ubaguá* y tarjeta profesio-
nal de abogado(a) No. *70819* del Consejo
de la Abogacía, con documento di-
Sup. Ind. Com.
y su...
suya.

Margarita Castellanos A. Llanos
Firma del declarante

En Bogotá D.C. a *05 ENE 2004*

AUTORIZO ESTA DILIGENCIA EL SUSCRITO NOTARIO



COLOMBIA

6
488-11-111

PODER

El (los)
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Domiciliados en
100 Phillips Parkway, Montvale,
NJ 07645, Estados Unidos de América

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la
Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad
Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para
que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas
de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y
judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y
gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñanzas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de
licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad,
medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales,
administrativos o contencioso - administrativos que
promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato, transgír, desistír, recibir, cancelar,
renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados
judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Septiembre 10, 2003

en Montvale, N.J.

por MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
Gardiner F.H. Smith
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Of
100 Phillips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a.
attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogotá- Colombia,
to

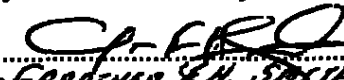
and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for
which purpose we authorize the said attorneys to represent us
before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of
trademarks, service, collective and defensive marks, and of
designations of origin; the deposit of trade names and
ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
court.

Given and signed this 10th SEPT, '03

In MONTVALE, NJ

by 
name GARDINER F.H. SMITH
Title VICE PRESIDENT, BUSINESS DEVELOPMENT

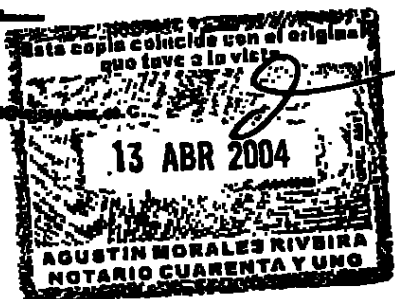
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6749 - Bogotá, Colombia
Tels: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 84 - e-mail: acastellanos@bogota.com.co



COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

10 Sept. 2003
Hoy de del año
compareció (eron) personalmente
Gardiner F.H. Smith

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Certifico:

a) Que MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de EE.UU.A.

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645,
Estados Unidos de América

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Gardiner F.H. SMITH
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto* Poder

(Ciudad) Montvale,

(Estado) Nueva Jersey

Hoy 10 del mes de Septiembre del 2003

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 10th day of SEPT. of 2003
personally appeared

GARDINER F.H. SMITH

whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

I certify:

a) That *MEMORY PHARMACEUTICALS CORP.*

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of the United
States of America

b) That the domicile of said Corporation/Company is 100
Phillips Parkway, Montvale, NJ 07645 USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. *GARDINER F.H. SMITH*
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them:

(City) *MONTVALE*

(State) *NEW JERSEY*

this 10 day of *Sept* of the year *2003*

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

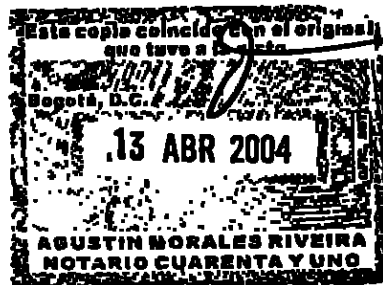
Gale R. Cataraso
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 1-17-2004

Gale R. Cataraso

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 83-88 - P.O. Box 8348 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 810 74 20 / 80 / 80 - Fax (571) 810 87 08 - e-mail: acastell@mpast.net.co



APOSTILLE

4880-FNPCT

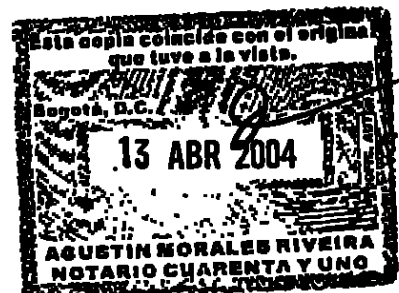
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GALE R CATARASO
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GALE R CATARASO, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A183911
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



-----TRADUCCION OFICIAL No. 03-11-02-----

de un documento escrito en INGLES, el cual lleva para su identificación
el sello y firma de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y
01144/97 de Minjusticia.-----

(Anexos a un poder otorgado por Memory Pharmaceuticals Corp.)

(fdo) ilegible

Gale R. Cataraso

Notario Público de New Jersey

Mi comisión vence 1-17-2006 (Sello en relieve)

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE OCTUBRE 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR: GALE R.
CATARASO
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE NEW
JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: GALE R. CATARASO, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL DIA 14 DE OCTUBRE DE 2003
7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A183911

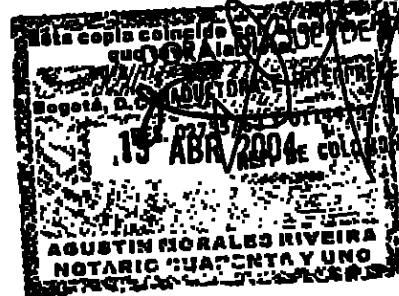
9. SELLO:

10. FIRMA:

(fdo) John E. McCormac

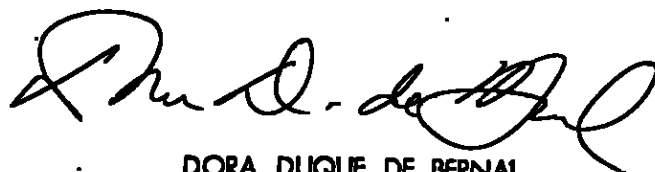
UNIVERSAL
NOTARIAL
AS FUND. ES
497345
Boo Daye

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1844
100 NOV 10 A 3 30 PM
DE LA UNIV. DE COLOMBIA
CALLE DE BOGOTÁ 100
MINISTERIO DE JUSTICIA

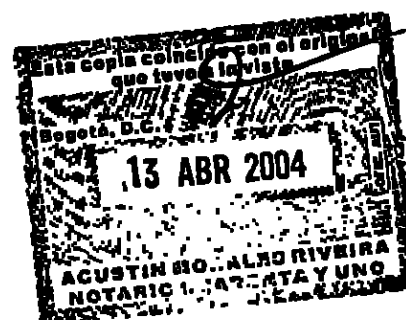


ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Noviembre 6, 2003



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 April 2003 (24.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/032981 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4015,
C07D 207/27

(74) Agents: HEANEY, P., Brion et al.; Millen, White, Ze-
lano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza I, 2200
Clarendon Boulevard, Suite 1400, Arlington, VA 22201
(US).

(21) International Application Number: PCT/US02/32834

(22) International Filing Date: 16 October 2002 (16.10.2002)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/329,314 16 October 2001 (16.10.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MEM-
ORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
[US/US]; 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645-1800
(US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

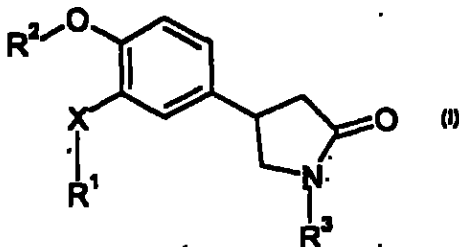
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LIU, Ruiping
[US/US]; Apt. 1, 95 High Street, Huntington, NY
11743 (US). DE VIVO, Michael [US/US]; Apt. 1B,
386 Columbus Ave., New York, NY 10024 (US). HESS,
Hans-Jurgen, Ernst [US/US]; 26 Jericho Drive, Old
Lyme, CT 06371 (US). HOPPER, Allen [US/US]; 39
Dean Street, Glen Rock, NJ 07452 (US). KEUSTER, Erik
[US/US]; 3 Haines Ct., Franklin, NJ 07416 (US). TEHIM,
Ashok [CA/US]; 246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ
07450 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-(4-ALKOXY-3-HYDROXYPHENYL)-2-PYRROLIDONE DERIVATIVES AS PDE-4 INHIBITORS FOR THE
TREATMENT OF NEUROLOGICAL SYNDROMES

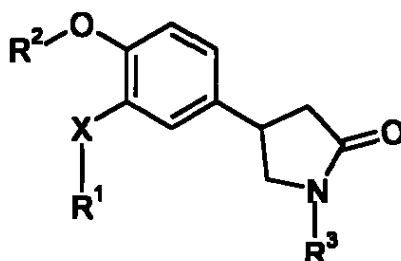


(57) Abstract: Selective PDE4 inhibition is achieved by 4-(substituted-phenyl)-2-pyrrolidinone compounds. The compounds exhibit improved PDE4 inhibition as compared to compounds like rolipram and show se-
lectivity with regard to inhibition of other classes of PDEs. The com-
pounds of the present invention are of formula (I), wherein R¹, R² and R³
are as defined herein.

**DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA C MO
INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES
NEUROLÓGICOS**

RESUMEN

5 Se logra la inhibición selectiva de PDE4 mediante compuestos de 4-(fenilo
sustituido)-2-pirrolidinona. Los compuestos presentan una inhibición mejorada de
PDE4 en comparación con compuestos como el rolipram y muestran selectividad
con respecto a la inhibición de otras clases de PDE.. Los compuestos de la
presente invención tienen la fórmula I:



20 donde R¹, R², y R³ tienen los valores que se definen en la presente.

DERIVADOS 4-(4-ALCOXI-3-HIDROXIFENIL)-2-PIRROLIDONA COMO INHIBIDORES DE PDE-4 PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. N°: 60/329,314, presentada el 16 de octubre, 2001, cuyo contenido se
5 incorpora por completo en este documento a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona en general con el campo de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Más específicamente, esta invención se
10 relaciona con la inhibición selectiva de PDE4 por compuestos nuevos, por ejemplo, compuestos 2-pirrolidinona 4-(fenilo-sustituido), con métodos de preparación de dichos compuestos, con composiciones que contienen dichos compuestos y con métodos de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las fosfodiesterasas cíclicas específicas de nucleótidos (PDE) representan una familia de enzimas catalizadoras de la hidrólisis de numerosos monofosfatos de nucleósidos cíclicos (incluyendo AMPc y GMPc). Estos nucleótidos cíclicos actúan como segundos mensajeros en el interior de las células y, como mensajeros, llevan los impulsos desde los receptores de la superficie celular que
15 se han unido a diversas hormonas y neurotransmisores. Las PDE actúan en la regulación del nivel de nucleótidos cíclicos dentro de las células y mantienen la homeostasis de los nucleótidos cíclicos degradando dichos mononucleótidos cíclicos dando como resultado la terminación de su función de mensajero.
20

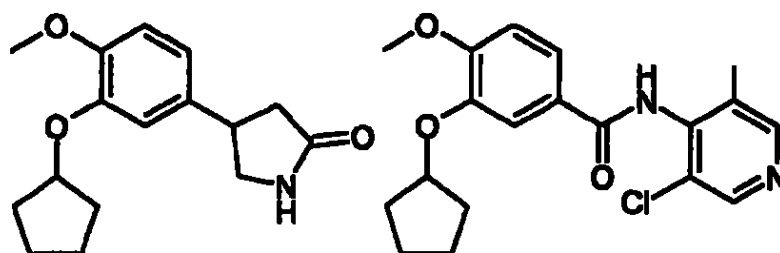
Las enzimas PDE se pueden agrupar en once familias de acuerdo con su especificidad para la hidrólisis de AMPc o GMPc, su sensibilidad a una regulación
25

por calcio, calmodulina o GMPc y su inhibición selectiva por diversos compuestos. Por ejemplo, la PDE 1 es estimulada por Ca^{2+} /calmodulina. La PDE 2 es dependiente de GMPc y está presente en el corazón y las glándulas adrenales. La PDE 3 es inhibida por GMPc y la inhibición de esta enzima genera una actividad inotrópica positiva. La PDE 4 es específica de AMPc y su inhibición causa relajamiento de las vías aéreas, actividad anti-inflamatoria y actividad antidepresiva. La PDE 5 parece ser importante en la regulación del contenido de GMPc en la musculatura lisa vascular y por ello los inhibidores de PDE 5 pueden tener actividad cardiovascular. Dado que las PDE presentan distintas propiedades bioquímicas, es probable que puedan estar sometidas a diferentes formas de regulación.

La PDE4 se puede distinguir por diversas propiedades cinéticas incluyendo una constante de Michaelis baja para el AMPc y sensibilidad a determinadas drogas. La familia de enzimas PDE4 consiste de cuatro genes, que producen 4 isoformas de la enzima PDE4 denominadas PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D [Véase: Wang et al, Expression, Purification, and Characterization of human AMPc-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320-324 (1997)]. Además, se han identificado diversas variantes de procesamiento de cada isoforma PDE4.

Las isoenzimas PDE4 están localizadas en el citosol de las células y no están asociadas con ninguna estructura de membrana conocida. Las isoenzimas PDE4 inactivan específicamente el AMPc catalizando su hidrólisis en adenosina 5'-monofosfato (AMP). La regulación de la actividad AMPc es importante en muchos procesos biológicos, incluyendo inflamación y memoria. Los inhibidores de las isoenzimas PDE4, tal como rolipram, piclamilast, CDP-840 y ariflo, son

poderosos agentes anti-inflamatorios y por ello pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades en las cuales una inflamación resulta problemática, tal como asma o artritis. Además, el rolipram mejora el rendimiento cognitivo de ratas y ratones en paradigmas de aprendizaje.



rolipram piclamilast

Además de compuestos tales como rolipram, los derivados de xantina, tal como pentoxifilina, denbufilina y teofilina, inhiben la PDE4 y últimamente han recibido atención debido a sus efectos para mejorar la cognición. El AMPc y GMPc son segundos mensajeros que intervienen en las respuestas celulares a muchas hormonas y neurotransmisores diferentes. Por consiguiente, se pueden lograr efectos terapéuticamente significativos con la inhibición de PDE y un incremento concomitante en los niveles de AMPc o GMPc intracelular en células clave, tal como las ubicadas en el sistema nervioso y en otras partes del cuerpo.

El compuesto rolipram, cuyo desarrollo comenzó como antidepresivo, inhibe selectivamente la enzima PDE4 y se ha convertido en un agente estándar para clasificar los subtipos de la enzima PDE. Los primeros trabajos en el campo de la PDE4 se centraron en la depresión y inflamación, y posteriormente se extendieron para incluir indicaciones tales como demencia, [véase "The PDE IV Family of Calcium-Phosphodiesterases Enzymes", John A. Lowe, III, et al., *Drugs of the Future* 1992, 17(9): 799-807 por una revisión general]. Otros desarrollos clínicos de rolipram y otros inhibidores de PDE4 de primera generación fueron dejados de

lado debido al perfil de efectos secundarios de estos compuestos. El efecto secundario más importante en primates es emesis, en tanto los efectos secundarios más importantes en roedores son desgranulación testicular, debilitamiento de la musculatura lisa vascular, efectos psicotróficos, mayor secreción de ácido gástrico y erosión de estómago. En seres humanos, el efecto secundario más importante comprende náuseas y emesis.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que inhiben, con preferencia selectivamente, las enzimas PDE4, y que tienen, especialmente, mejores perfiles de efectos secundarios, por ejemplo, son relativamente no eméticos (por ejemplo, en comparación con los compuestos del arte anterior descritos precedentemente). En particular, la presente invención se relaciona con nuevos análogos de rolipram. Los compuestos de esta invención facilitan al mismo tiempo la entrada en las células, en especial en las células del sistema nervioso.

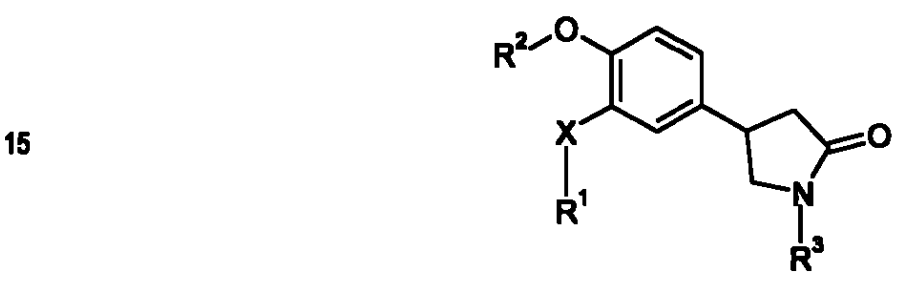
Aún más, la presente invención provee métodos para sintetizar compuestos con dicha actividad y selectividad así como métodos (y las correspondientes composiciones farmacéuticas para los mismos) de tratamiento a un paciente, por ejemplo, mamíferos, incluyendo seres humanos, que necesitan la inhibición de PDE, en especial una inhibición de PDE4, para un estado de enfermedad que comprende niveles elevados de PDE4 intracelular o menores niveles de AMPc, por ejemplo, síndromes neurológicos, en especial aquellos estados asociados con deterioro de la memoria, más especialmente con un deterioro de memoria a largo plazo, como en aquellos casos donde dicho deterioro de la memoria se debe al menos en parte al catabolismo de los niveles de AMPc intracelular por las enzimas

PDE 4 o donde es posible mejorar dicha afección de deterioro incrementando los niveles de AMPc.

En un aspecto preferido, los compuestos de la invención mejoran dichas enfermedades por inhibición de las enzimas PDE4 a dosis que no inducen emesis u otros efectos secundarios.

Un mayor estudio de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, permitirá que los especialistas en el arte comprendan otros aspectos, objetos y ventajas de esta invención.

La presente invención incluye compuestos de Fórmula I:



donde
X es O;

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos, un grupo heterocíclico, que es

saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano), que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino,

dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo,

alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

5 hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos;

 un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un
10 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno,

 oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4
15 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

20 R^3 es H,

 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,
 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más
25 grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

5 arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

10 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, 15 oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-C(O)R^4$, o $-CH_2CONHR^5$;

20 R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o 25 $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

5 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

10 hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

15 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo,

fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

20 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano), que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o
25 combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado,

parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi,

5 ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del
10 anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10
15 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; con la condición
20 de que:

 (a) cuando X es O, R^2 es CH_3 y R^3 es H, entonces R^1 no es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, isobutilo, neopentilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, n-hexilo, fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metilciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-propenilo, 2-propynilo, 3-metil-2-butenilo, 2-piperaziniletilo N-sustituido, norbornilo, 3-

25

13.

tetrahidroiurilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-oxaciclopropilo, 2-oxaciclopenilo, 3-oxaciclopentilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-bromopropilo, 3-cloropropilo, o 4-bromobutilo;

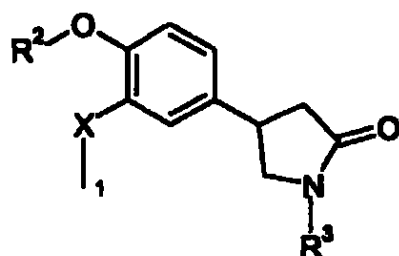
cuando X es O, R¹ es ciclopentilo, y R² es metilo, entonces R³ no es H,
5 acetilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-metiltiobencilo, 4-cianobencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 4-aminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2,4-diaminobencilo, 4-amino-3,5-dimetoxibencilo, 3-carboxibencilo, 3-metoxycarbonilbencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 4-metilsufonilbencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 2-nitro-4-aminobencilo, 2-amino-4-nitrobencilo, morfolinoetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-(6-fluoroquinolil)metilo, 2-(7-cloroquinolil)metilo, 2-imidazoilmetilo, imidazoilmetilo
10 sustituido.

cuando X es O, R¹ es CH₃, y R³ es H, entonces R² no es metilo, etilo, o
15 butilo.

cuando X es O y R³ es H, entonces R¹ y R² no son ambos etilo o isobutilo.

cuando X es O, y R¹ y R² son ambos difluorometilo, entonces R³ no es 4-aminobencilo, o 4-amino-3,5-dimetoxibencilo.

De acuerdo con el método objeto de la invención, se provee un método de
20 tratamiento de un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que sufre de un estado de enfermedad (por ejemplo, deficiencia en la memoria) que implica niveles disminuidos de AMPc y/o niveles aumentados de PDE4 intracelular, que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



donde

X es O;

R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o
5 más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más
veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente
uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o
-C≡C-,

10 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o
está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos
de carbono, o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente
insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del
15 anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano),
que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo,
alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o
combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido
una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,
metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,
hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo,

alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno,

5 CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitró, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

10 un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitró, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

15 arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitró, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi
20 (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos;

 un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitró, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o
25

combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un

átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, $-C(O)R^4$, o $-CH_2CONHR^5$;

R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R⁵ es H, alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

5 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo), que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, 10 hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos; y

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido preferentemente en la porción arilo, una o más veces por halógeno, CF_3 , 15 OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido (por ejemplo, acetamido), y aciloxi (por ejemplo, acetoxi), o combinaciones de los mismos, un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con 20 entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S (por ejemplo, 3-tienilo, 2-tienilo, 3-tetrahidrofurano), que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitró, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son eficaces para inhibir, o modular la actividad de PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, especialmente seres humanos. Estos compuestos presentan actividad neurológica, especialmente cuando dicha actividad afecta la cognición, incluida la memoria de largo plazo. Estos compuestos también serán eficaces en el tratamiento de enfermedades en las cuales los niveles de AMPc se encuentran disminuidos. Esto incluye no taxativamente las enfermedades inflamatorias. Estos compuestos también pueden funcionar como antidepresivos, o ser útiles en el tratamiento de los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia.

Los ensayos para determinar la actividad de inhibición de PDE 4, la selectividad de inhibición de la actividad PDE4 y la selectividad de inhibición de las isoenzimas de PDE4 son conocidas en el arte. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N°: 6,136,821, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia.

El término halógeno, en la presente, se refiere a F, Cl, Br y I. Los halógenos preferidos son F y Cl.

El término alquilo se refiere a un radical hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada. En el caso de R¹ y R³, los grupos alquilo adecuados tienen

preferentemente entre 1 y 8 átomos de carbono, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono. En el caso de R^2 , los grupos alquilo adecuados tienen preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. En el caso de R^4 y R^5 , los grupos alquilo adecuados tienen preferentemente entre 1 y 12 átomos de carbono, especialmente entre 1 y 8 átomos de carbono, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono.

Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Otros ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, etilmetilpropilo, trimetilpropilo, metilhexilo, dimetilpentilo, etilpentilo, etilmetilbutilo, dimetilbutilo y similares.

Estos radicales alquilo pueden contener opcionalmente uno o más grupos - CH_2CH_2 - reemplazados en cada caso por grupos - $CH=CH$ - o - $C\equiv C$ -. Los grupos alquenoilo o alquinoilo adecuados son 1-propenoilo, 2-propenoilo, 1-propinoilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinoilo, 1,3-butadienoilo y 3-metil-2-butenilo.

Los grupos alquilo sustituidos para R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son grupos los alquilo descrito previamente que están sustituidos en una o más posiciones por halógenos y/u oxo. Los halógenos son los sustituyentes preferidos, especialmente F y Cl. Para R^2 , los grupos alquilo sustituidos tienen entre 1 y 4 átomos de carbono y están sustituidos una o más veces por halógeno, especialmente F y Cl, por ejemplo, C_1 - C_4 -alquilo sustituido con hasta cinco átomos de F.

En los grupos arilalquilo, los grupos alquilo heterocíclicos, los grupos cicloalquilalquilo y los grupos alcoxilalquilo, el término "alquilo" se refiere a un

grupo alquileo divalente que en general contiene hasta 13 átomos de carbono. En el caso del grupo arilalquilo para R^1 , la porción "alquilo" comprende preferentemente entre 2 y 10 átomos de carbono. En el caso de los demás grupos arilalquilo, la porción "alquilo" contiene preferentemente entre 1 y 10. En los
5 grupos alquilo heterocíclicos, la porción "alquilo" contiene preferentemente entre 1 y 12 átomos de carbono. En los grupos alcoxialquilo, la porción "alquilo" comprende preferentemente entre 2 y 7 átomos de carbono. En los grupos cicloalquilalquilo, la porción "alquilo" comprende preferentemente entre 1 y 13 átomos de carbono.

10 En aquellos casos donde el alquilo es un sustituyente (por ejemplo, los sustituyentes alquilo en los grupos arilo y heterocíclicos) o forma parte de un sustituyente (por ejemplo, en los sustituyentes alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo para arilo), la porción alquilo comprende preferentemente entre 1 y 12 átomos de carbono,
15 especialmente entre 1 y 8 átomos de carbono, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono.

El término alcoxi se refiere grupos alquil-O- en los cuales la porción alquilo contiene entre 1 y 8 átomos de carbono.

Los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi y trifluorometoxi. Los grupos
20 alcoxi preferidos son metoxi y etoxi. El grupo alcoxialquilo para R^3 contiene preferentemente entre 3 y 8 átomos de carbono, por ejemplo, metoxietilo.

De manera similar, un alcóxicarbonilo se refiere a un grupo alquil-O-CO- en el cual la porción alquilo comprende entre 1 y 8 átomos de carbono.

El término alquenilo se refiere a radicales alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen entre 2 y 12 átomos de carbono en los cuales una o más estructuras $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ es sustituida por $-\text{CH}=\text{CH}-$. Los grupos alquenilo adecuados son etenilo, 1-propenilo, 2-metilenilo, 1-buteno, 2-buteno, 1-pentenilo y 2-pentenilo. En los grupos arilalquenilo, un alquenilo se refiere a un grupo alquinileno que preferentemente comprende entre 2 y 5 átomos de carbono.

Un cicloalquilo se refiere a un radical hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico con entre 3 y 8 átomos de carbono, preferentemente entre 4 y 6 átomos de carbono, especialmente 5 átomos de carbono. Entre los grupos cicloalquilo adecuados se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y norbornilo. Otros grupos cicloalquilo adecuados incluyen espiropentilo, biciclo[2,1,0]pentilo, biciclo[3,1,0]hexilo, espiro[2,4]heptilo, espiro[2,5]octilo, biciclo[5,1,0]octilo, espiro[2,6]nonilo, biciclo[2,2,0]hexilo, espiro[3,3]heptilo y biciclo[4,2,0]octilo. El grupo cicloalquilo preferido es ciclopentilo.

El grupo cicloalquilo puede ser sustituido por halógenos, grupos oxo y/o alquilo. Los halógenos y/o grupos alquilo son los sustituyentes preferidos. Un cicloalquilalquilo se refiere a un radical cicloalquilalquilo en el cual las porciones cicloalquilo y alquilo son como se describieron precedentemente. Los ejemplos adecuado incluyen ciclopentiletilo y ciclopropilmetilo.

Un arilo, como grupo o sustituyente per se o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical aromático carbocíclico que contiene entre 6 y 14 átomos de carbono, preferentemente entre 6 y 12 átomos de carbono, especialmente entre 6 y 10 átomos de carbono. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos

arilo descriptos previamente que están sustituidos una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi y aciloxi (por ejemplo, acetoxi).

5 Un arilalquilo se refiere a un radical arilalquilo en el cual las porciones arilo y alquilo son como se describieron precedentemente. Los ejemplos adecuados incluyen 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, fenpentilo y naftilenmetilo. Además, en el caso de R^3 , el arilalquilo puede ser bencilo.

10 Un arilalquenilo se refiere a un radical arilalquenilo en el cual las porciones arilo y alquenilo son como se describieron precedentemente los grupos arilo y alquenilo. Los ejemplos adecuados incluyen 3-aryl-2-propenilo.

15 Los grupos heterocíclicos se refieren a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados y completamente insaturados que comprenden uno o dos anillos y una cantidad total de 5 a 10 átomos de anillo, donde al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de N, O o S. Preferentemente, el grupo heterocíclico contiene entre 1 y 3, especialmente 1 ó 2, heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S. Los grupos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirrolidinilo, isoxazolinilo y similares. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, naftiridinilo y similares.

20

25 Los grupos heterocíclicos y heteroarilo preferidos incluyen tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2-tieno, 3-tieno, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo y 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los grupos heterocíclicos descriptos previamente que

están sustituidos en una o más posiciones por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino y dialquilamino.

Un alquilo heterocíclico se refiere a un grupo alquilo heterocíclico donde las porciones heterocíclicas y alquilo son como se describieron previamente dichos grupos. Los ejemplos adecuados son piridilmetilo, tienilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo, isoquinolinilmetilo, piridiletilo y tieniletilo. Las estructuras carbocíclicas parcialmente insaturadas son estructuras no aromáticas monocíclicas o bicíclicas que contienen entre 5 y 14 átomos de carbono, preferentemente entre 6 y 10 átomos de carbono, donde la o las estructuras en anillo contienen al menos un enlace $C=C$. Los ejemplos adecuados son ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidronaftenilo e indan-2-ilo.

El término acilo se refiere radicales alcanollo que contienen entre 1 y 13 átomos de carbono en los cuales la porción alquilo puede ser sustituida por halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo, arilo y/o alcoxi; o radicales arolo que contienen entre 7 y 15 átomos de carbono en los cuales la porción arilo puede ser sustituida por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, carboxilo y/o hidroxilo. Los grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propionilo, butanollo y benzollo. Los radicales sustituidos comprenden preferentemente entre 1 y 3 sustituyentes, especialmente entre 1 y 2 sustituyentes.

R^1 es preferentemente cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, arilo, heterocíclico, arilalquilo, o un grupo carbocíclico parcialmente insaturado, o es CHF_2 ; por ejemplo, CHF_2 , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, ciclopropilmetilo, fenilo, naftilo, fenetilo, fenpropilo, furanilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, indanilo, tetrahidrofuranilo, fenilpropenilo, fenilo sustituido, y fenetilo sustituido. Los

sustituyentes preferidos son oxo, F, Cl, CF₃, alquilo (tal como metilo o etilo), alcoxi (tal como metoxi y etoxi), CN, vinilo, metilendioxi, COOH, y combinaciones de los mismos. Cuando R³ es distinto de H, R¹ es preferentemente cicloalquilo, cicloalquilalquilo o arilo, así como CHF₂, heterocíclico y arilalquilo. En tal caso R¹ es especialmente ciclopentilo opcionalmente sustituido y fenetilo así como 3-tetrahidrofuranilo, CHF₂, y ciclopropilmetilo.

R² es preferentemente alquilo sustituido o insustituido con entre 1 y 4 átomos de C, más preferentemente CHF₂ y CH₃.

R³ es preferentemente H, alquilo sustituido o insustituido, arilalquilo sustituido o insustituido, CH₂CONHR⁵ o COR⁴, especialmente H, bencilo sustituido o CH₂CONHR⁵.

Los ejemplos de grupos R³ adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, n-butilo, metilbencilo (por ejemplo, 2-metilbencilo), fluorobencilo (por ejemplo, 2-fluorobencilo), difluorobencilo (por ejemplo, 2,3- o 2,6-difluorobencilo), clorobencilo, metoxi, bencilo, cianobencilo, diclorobencilo, clorofluorobencilo, trifluorometilbencilo, y (CF₃)₂ bencilo. R⁴, si está presente, es preferentemente arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo, o es heterocíclico opcionalmente sustituido. Los sustituyentes preferidos para R⁴ son F, Cl, CH₃, C₂H₅, OCH₃, COOH, y CN.

R⁵, si está presente, es preferentemente 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4-CH₃O-CO-3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

Además, los inhibidores de PDE4 preferidos de acuerdo con la invención son compuestos descritos por las subfórmulas la-lo que corresponden a la fórmula I pero que presentan los siguientes grupos preferidos:

la R^2 es CH_3 o CHF_2 .

5 lb R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es H.

lc R^3 es H; y R^1 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, grupo heterocíclico, grupo alquilo heterocíclico, arilalquilo o cicloalquilalquilo, o es CHF_2 .

ld R^2 es CH_3 o CHF_2 ; R^1 es ciclopentilo, tetrahydrofurano, o ciclopropilmetilo, así como CHF_2 y fenetilo; y

10 R^3 no es H.

le R^2 es CH_3 o CHF_2 R^3 es H; y R^1 es fenetilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C1-4-alquilo y/o C₁₋₄-alcoxi, fenpropilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, CM-alquilo y/o CM-alcoxi, fenilbutilo que es insustituido o la porción fenilo está
15 sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C1-4-alquilo y/o C₁₋₄-alcoxi, o 3-fenil-2-propenilo.

lf R^1 es 3(R)- tetrahydrofuramilo; R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y

R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o alcoxi.

lg R^1 es cicloalquilo;

20 R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y

R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o alcoxi.

lh R^1 es ciclopentilo, tetrahydrofurano, o ciclopropilmetilo, así como CHF_2 y fenetilo; R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y

R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquil o alcoxi.

li R^1 es ciclopentilo, tetrahydrofurano, ciclopropilmetilo o CHF_2 , así como fenetilo;

5 R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y

R^3 es metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo, fluorobencilo, trifluorobencilo, difluorobencilo, diclorobencilo, fluoroclorobencilo, o bis(trifluorometil)bencilo.

10 lj R^1 es cicloalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, así como CHF_2 , cicloalquilalquilo, y arilalquilo;

R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y R^3 es CH_2CONHR^5 .

lk R^1 es ciclopentilo, tetrahydrofurano, o ciclopropilmetilo, así como CHF_2 y fenetilo;

R^2 es CH_3 o CHF_2 ; y R^3 es CH_2CONHR^5 .

15 ll R^1 es cicloalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, así como CHF_2 y cicloalquilalquilo;

R^2 es CH_3 o CHF_2 ; R^3 es CH_2CONHR^5 ; y R^5 es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

20 lm R^1 es cicloalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, así como CHF_2 y cicloalquilalquilo;

R^2 es CH_3 o CHF_2 ;

25 R^3 es CH_2CONHR^5 ; y R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4- CH_3O-CO -3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

In R^1 es 'ciclopentilo, tetrahidrofurano, o ciclopropilmetilo así como CHF_2 ;

R^2 es CH_3 o CHF_2 ;

R^3 es CH_2CONHR^5 ; y

5 R^5 es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4- piridilo.

lo R^1 es ciclopentilo, tetrahidrofurano, o ciclopropilmetilo, así como CHF_2 ; R^2 es CH_3 o CHF_2 ; R^3 es CH_2CONHR^5 ; y

R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2- piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4- CH_3O -CO-3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

Según otro compuesto preferido objeto de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

- 4-[4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 15 4-[4-Metoxi-3-(3-tieniloxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 4-[3-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona,
- 4-(3-(3-Ciclohexil-1-propiloxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
- 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona-1-acetato de metilo,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el
10 compuesto puede presentarse en forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato o una mezcla de diastereómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diastereómero único.

Según otro compuesto preferido objeto de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

15 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,
20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-
25 pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

5 (4S)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4S)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

25 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-

5 pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

10 (4R)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

20 (4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

25 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Aminopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-etilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,6-dimetilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

20 1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-metoxipiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(6-(3-Bromo-2-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxicarbonil)-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(3-(2-Cianopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona, o

10 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el compuesto pueden tener la forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

15 Según un método preferido objeto de la invención, el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

4-[4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-pirrolidinona,

4-[4-Metoxi-3-(3-tieniloxi)fenil]-2-pirrolidinona,

4-[3-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona,

20 4-(3-(3-Ciclohexil-1-propiloxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoksi)fenil)-2-pirrolidinona,

4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona-1-acetato de metilo,

25 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidinona,

- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidinona,
4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
5 (4S)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-nitrobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-nitrobencil)-2-pirrolidinona,
10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-bencil-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
15 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-
pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-
pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-
20 pirrolidinona,
(4S)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-
pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
25 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
 (4S)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
- 5 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,
 (4S)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,
 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,
 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,
- 10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,
 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
- 15 (4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-nitrobencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-nitrobencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
- 20 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-bencil-2-pirrolidinona,
 (4R)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-
- 25 pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

5 (4R)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

10 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

20 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-

aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-

aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(R)-[4-Metoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona,

4-(S)-[4-Metoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona,

25 4-(R)-[4-Metoxi-3-(3-(S)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona,

- 4-(S)-[4-Metoxi-3-(3-(S)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona,
 4-[4-Difluorometoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona,
 4-[4-Difluorometoxi-3-(2-ciclohexiletoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
 4-[4-Difluorometoxi-3-(2-feniletoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
 5 4-[4-Difluorometoxi-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
 4-[4-Difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidinona,
 4-[4-Difluorometoxi-3-ciclobutilmetoxifenil]-2-pirrolidinona,
 (4R)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(S)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-
 pirrolidinona,
 10 (4S)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(S)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-
 pirrolidinona,
 (4R)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(R)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-
 pirrolidinona,
 (4S)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(R)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-
 15 pirrolidinona,
 (4S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-
 aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,
 (4R)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-
 aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,
 20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-cloropiridinil))-
 aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,
 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-piridiletil))- aminocarbonilmetil)-
 2-pirrolidinona,
 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-(N-metilpirrolidinil)etil)-
 25 aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(1-imidazoylpropil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-(4-metilpiperazinil))-hydrazinocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(N-metilpirrolidinil)metil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilsoxazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilpiperazinil)-hydrazinocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetiltiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-metilpiperidiniletil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifenetil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2,4-dimetoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-anilina)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, 4-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

15 1-(N-(2-(6-Aminopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-etilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,6-dimetilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

25 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-metoxipiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(6-(3-Bromo-2-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxicarbonil)-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 1-(N-(3-(2-Cianopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona, o

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

15 o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el compuesto puede presentarse en forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

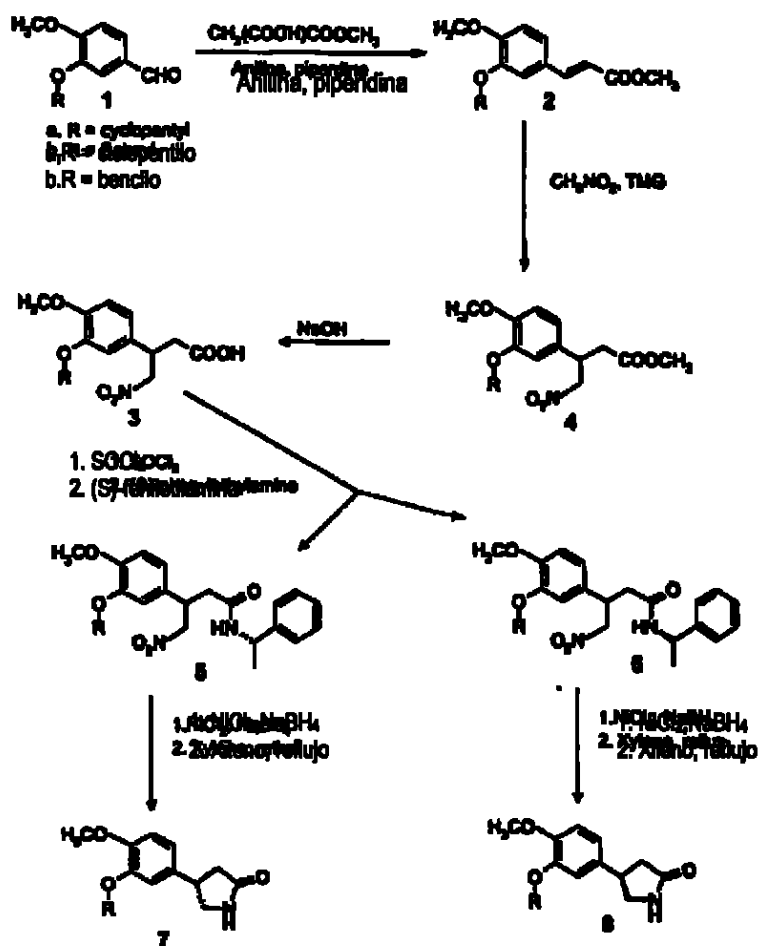
20 Los aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo aceptable para uso farmacéutico y, opcionalmente, otro agente activo como se describirá más adelante; un método para inhibir una enzima PDE4, en especial una isoenzima, por ejemplo, como se puede determinar con un ensayo convencional o con uno de los ensayos que se describen en la presente, ya sea in vitro o in vivo (en un animal, por ejemplo, en modelo de animales o en un mamífero o en un ser humano); un método de tratamiento de un síndrome neurológico, por ejemplo,

25 pérdida de la memoria, en especial la memoria a largo plazo, deterioro o

disminución cognitivo, deterioro de la memoria, etc.; un método de tratamiento de un estado de enfermedad modulado por actividad PDE4, en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, aquellos estados de enfermedad que se mencionan en la presente.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera convencional. Se pueden utilizar algunos de los procesos conocidos que se describirán más adelante. Todos los materiales iniciales son conocidos o se pueden preparar con medios convencionales a partir de materiales iniciales conocidos.

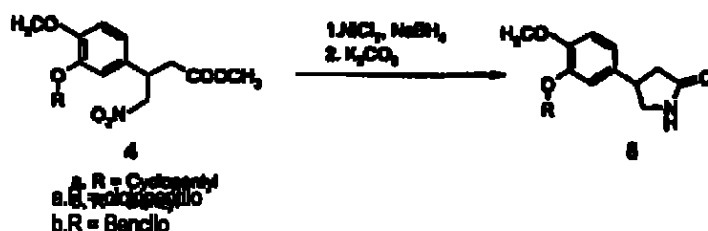
10 Preparación del material inicial (Esquema I)



Se preparó rolipram enantioméricamente puro, 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona, y el material inicial, 4-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidona, como se muestra en el esquema I y de manera similar a la descrita precedentemente (J. Demnitz, et. al., Enantiodivergent synthesis of (R)- and (S)- Rolipram, *Molecules*, 1998, 3, 107-119). Por consiguiente, se condensaron benzaldehídos apropiadamente sustituidos con malonato de monometilo para

5 proveer los correspondientes ésteres de metilcinamilo después de descarboxilación.



La adición conjugada de nitrometano usando tetrametilguanidina como base permitió obtener 4-nitro-3-(fenilo sustituido)butirato de metilo. Se obtuvo 4-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona racémico con un 85% de rendimiento por

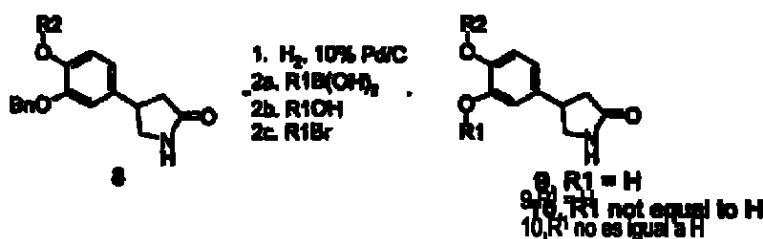
10 reducción selectiva del grupo nitro en la amina correspondiente usando NiCl_2 y NaBH_4 (Osby, J.O.; Ganem, B., Rapid and efficient reduction of aliphatic nitro compounds to amines, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 6413-6416) y tratamiento posterior con K_2CO_3 .

15 A continuación, se resolvió enantioméricamente 4-nitro-3-(fenilo sustituido)butirato de metilo por síntesis de amidas de fenetilamina diastereoméricas como se muestra en el esquema I. La reducción del grupo nitro por hidrogenación catalítica como describieron Demnitz, J., *Molecules*, 1998, 3, 107-119 no fue exitosa. Sin embargo, la reducción de las nitro amidas diastereoméricamente puras usando NiCl_2 y NaBH_4 permitió obtener un 90% de

20 rendimiento de las correspondientes aminas diastereoméricamente puras. La ciclación por calentamiento a reflujo en xileno permitió obtener un 51% de (S)-(+)-rolipram y 24% de (R)-(-)-rolipram, ambos con más de un 99% ee determinado por

HPLC quiral (Kusters, E.; Spondlin, C; Influence of temperature on the enantioseparation of rolipram and structurally related racemates on Chiralcel-OD, J. Chromatography A, 1996, 737, 333-337). Los derivados 3-benciloxi enantioméricamente puros **8** (R=bencilo) se obtuvieron con un rendimiento y pureza similares después de la ciclación.

Se prepararon derivados 3-ariloxi rolipram mediante una reacción de acoplamiento cruzado con ácidos arilborónicos usando un catalizador de cobre en presencia de una base de amina. Los catalizadores de cobre adecuados incluyen diacetato de cobre, cloruro de cobre (II), etc. En general, se utilizaron solventes halogenados, tal como cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y semejantes. Las bases comúnmente usadas incluyen trietilamina, diisopropilamina y pirrolidina. Como alternativa, es posible preparar 3-feniloxirolipram mediante un acoplamiento de tipo Ullman comenzando con iodobenceno y 3-hidroxirolipram como ya se ha descrito (Schmiechen, R.; Horowski, R.; Palenschat, D.; Paschelque, G.; Wachtel, H.; Kehr, W., 4-(polyalkoxyphenyl)-2-pyrrolidones, Patente de EE.UU. N°: 4,193,926, presentada el 18 de marzo, 1980). Los compuestos sustituidos en la posición 3 con grupos arilalquilo, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo o cicloalquilalquilo se pueden preparar mediante una reacción de Mitsunobu entre fenol **9** ($R^1 = H$) y alcohol o mediante una reacción de alquilación entre fenol **9** ($R^1 = H$) y R^1X , donde X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, Br, metansulfonilo, tosiloxi, etc.



2a: $R^1 =$ arilo o heteroarilo

2b: R¹ = arilalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo

2c: R¹ = arilalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo

Se sintetizó una serie de derivados de rolipram N-sustituidos enantioméricamente puros utilizando los métodos comunes del arte (Christensen, S.B., et. al, 1,4-Cyclohexanecarboxilates: Potent and selective inhibitors of Phosphodiesterase 4 for the treatment of asma, J. Med. Chem., 1998, 41, 821-835).

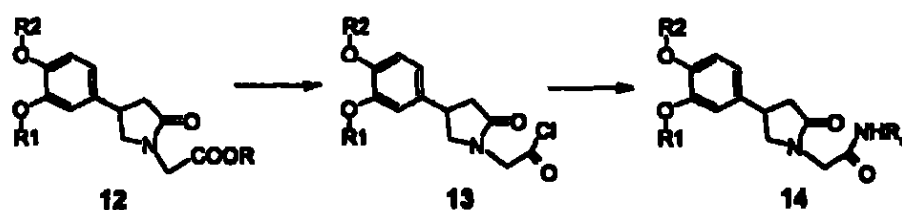


Por consiguiente, los compuestos buscados pueden ser provistos mediante una reacción de alquilación con haluros de alquilo, haluros de cicloalquilo, cloruros de arilalilo, alfa-bromoacetatos, alfa-bromuros apropiadamente sustituidos y haluros de arilalquilo (es decir, bencilbromuros) en solventes apróticos polares (es decir, DMF, THF, DMSO) usando una base no nucleofílica, tal como NaH o LDA, y un catalizador de transferencia de fases, tal como 15-crown-5 éter.

La reacción de alfa-bromoacetato de metilo con un derivado de rolipram según se ha descrito previamente produce N-acetatos de metilo 12 (R = CH₃), que pueden ser saponificados en el ácido 12 (R=H) mediante tratamiento con una base, tal como NaOH o KOH, y luego convertidos en el cloruro ácido 13 con diversos reactivos, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Dichos cloruros ácidos sufren reacción con numerosos nucleófilos, incluyendo anilinas, para proveer compuestos de tipo 14.

Como alternativa, el ácido 12 (R=H) sufre reacciones de acoplamiento con aminas y un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como DCC o HBTU, en

presencia de un solvente aprótico, tal como diclorometano o THF, para producir las amidas de tipo 14. En determinados casos donde R^1 es un grupo protector, tal como bencilo, este grupo puede ser separado selectivamente de 14 para obtener el correspondiente ($R^1 = H$). Este fenol puede ser sustituido luego utilizando los métodos comunes en el arte, tal como por reacción con bromuro de ciclopentilo en presencia de una base adecuada o por reacción de Mitsunobu con 3(S)-hidroxitetrahydrofurano para generar los compuestos blanco deseados.



$R = H, C_{1-4}$ -alquilo

El especialista en el arte comprenderá que algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas isoméricas geométricas diferentes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más átomos de carbono asimétricos y por consiguiente pueden existir en la forma de isómeros ópticos, así como en la forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos, y en la forma de diastereómeros y mezclas de diastereómeros, entre otras. Por ejemplo, en la estructura pirrolidona, el átomo de carbono en la posición 4 del anillo será quiral. Todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis, isómeros trans, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas de enantiómeros no racémicos, enantiómeros puros y sustancialmente puros, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más que un 5% p/p del correspondiente enantiómero opuesto, preferentemente no más que un 2%, con mayor preferencia no más que un 1%.

En los compuestos de la fórmula I, cuando R^3 es H, se prefieren los enantiómeros 4(R) y cuando R^3 es distinto de H, se prefieren los enantiómeros 4(S). Cuando R^1 es 3-tetrahidrofurano se prefieren los enantiómeros 3(R) antes que los enantiómeros 3(S).

5 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y

10 alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basado en las diferencias físicas y/o químicas utilizando métodos conocidos por los especialistas en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o los ácidos ópticamente

15 activos son liberados luego de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivación convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC adecuadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los

20 cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la fórmula I se pueden obtener asimismo utilizando materiales iniciales ópticamente activos en procesos de síntesis quiral bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Además, el especialista en el arte comprenderá que los compuestos se pueden usar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización particular, los compuestos están deuterados. Dichas formas deuteradas se pueden elaborar utilizando el procedimiento descrito en las Patentes de EE.UU. N°: 5,846,514 y 6,334,997. Tal como se describen en las Patentes de EE.UU. N°: 5,846,514 y 6,334,997, la deuteración puede mejorar la eficacia e incrementar la duración de la acción de las drogas.

Los compuestos sustituidos con deuterio pueden ser sintetizados usando diversos métodos, tal como se describe en: Dean, Dennis C; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [En: Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 págs. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabalca, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds VIA organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN:TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN:JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

La presente invención también se relaciona con formas útiles de los compuestos que se describen en la presente, tal como sales o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de todos los compuestos de la presente invención para los cuales sea posible preparar sales o prodrogas. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen las que se obtienen por reacción del compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico o orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales aceptables para uso farmacéutico también incluyen aquellas en las cuales el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los especialistas en el arte comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanpropionatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidrioduros, 2-hidroxi-etansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, nicotinas, 2-naftalensulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferentemente, las sales formadas serán aceptables para uso farmacéutico para su administración a mamíferos. Sin embargo, las sales de los compuestos que no son aceptables para uso farmacéutico pueden ser adecuadas como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y convertir la sal nuevamente en la base libre del compuesto mediante tratamiento

con un reactivo alcalino. Después se puede convertir la base libre, si se deseara, en la sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o como ingrediente activo de una formulación. Por consiguiente, la presente invención
5 también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I, que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

Existen numerosas referencias estándar que describen los procedimientos de utilidad para preparar las diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos acordes con la invención. Los ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales se describen, por ejemplo, en The Handbook of
10 Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

En vista de su alto grado de inhibición selectiva de PDE4, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a cualquiera que requiera una inhibición de PDE4. La administración se puede realizar de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, mediante una administración oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión)
15 por inhalación, rectal, vaginal, tópica y ocular.
20

Se pueden utilizar diversas formas de dosificación orales para administrar los compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel blandas, cápsulas, capsuletas, gránulos, grageas y polvos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en
25 combinación con diversos vehículos, diluyentes (tal como sacarosa, manitol,

lactosa, almidones) y excipientes aceptables para uso farmacéutico conocidos en el arte, incluyendo por ejemplo, agentes de suspensión, solubilizadores, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y semejantes. Las cápsulas, tabletas y geles con liberación en el tiempo también resultan ventajosas para administrar los compuestos de la presente invención.

También se pueden usar diversas formas de dosificación orales líquidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosas y no acuosas. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en el arte, tal como agua, y excipientes adecuados conocidos en el arte, tal como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes emulsionantes y/o de suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser inyectados, por ejemplo, por vía intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. También es posible utilizar otras preparaciones.

Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para una administración vaginal se pueden encontrar en la forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contiene, además del ingrediente activo, los vehículos adecuados que son conocidos en el arte.

Para una administración tópica, la composición farmacéutica se puede encontrar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones,

suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas, adecuadas para su administración a la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede comprender una administración transdérmica utilizando medios tales como parches transdérmicos.

5 También se pueden elaborar formulaciones en aerosol adecuadas para su administración por inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos acordes con la invención pueden ser administrados por inhalación en la forma de un polvo (por ejemplo, micronizado) o en la forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol
10 se puede colocar en un propelente presurizado aceptable.

Los compuestos pueden ser administrados como el único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tal como otros agentes utilizados en el tratamiento del deterioro cognitivo y/o en el tratamiento de psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueantes de los canales de calcio,
15 drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, moduladores de NMDA-R amfaquinas, moduladores de mGluR e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y glantamina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo puede ser administrado ya sea de acuerdo con su rango de rango de dosificación habitual o a una dosis menor que el rango de dosificación
20 habitual.

La presente invención incluye además métodos de tratamiento que comprenden inhibición de las enzimas PDE4. Por consiguiente, la presente invención incluye métodos de inhibición selectiva de las enzimas PDE4 en animales, por ejemplo, mamíferos, en especial seres humanos, donde dicha
25 inhibición tiene un efecto terapéutico, tal como donde dicha inhibición puede aliviar

afecciones que comprenden síndromes neurológicos, tal como la pérdida de memoria, en especial la memoria a largo plazo. Dichos métodos comprenden la administración a un animal que lo necesita, en especial un mamífero, más especialmente un ser humano, de una cantidad inhibidora de un compuesto, solo o como parte de una formulación, como se describe en la presente.

La afección de deterioro de la memoria se manifiesta por un deterioro en la capacidad para aprender una información nueva y/o la incapacidad de recordar la información aprendida previamente. El deterioro de la memoria es el síntoma más importante de demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, HIV, enfermedad cardiovascular y traumatismo de la cabeza, así como la disminución cognitiva relacionada con la edad. Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y otros deterioros intelectuales además de la memoria. La presente invención incluye métodos para tratar pacientes que sufren de deterioro de la memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican de acuerdo con su causa e incluyen: demencias neurodegenerativas (mal de Alzheimer, mal de Parkinson, enfermedad de Pick), vasculares (infartos, hemorragias, trastornos cardíacos), combinaciones de Alzheimer y vasculares, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, y esclerosis múltiple), traumáticas (hematoma subdural o lesión traumática del cerebro), infecciosas (HIV), tóxicas (metales pesados, alcohol, medicaciones), metabólicas (deficiencia de vitamina B₁₂ o folato), hipoxia en el CNS, enfermedad de Cushing, psiquiátricas (depresión y esquizofrenia) e hidrocefalo. La presente invención también incluye métodos para tratar la pérdida de memoria separada de las demencias, incluyendo

deterioro cognitivo leve (MCI) y la disminución cognitiva relacionada con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento del deterioro de la memoria que aparece como resultado de una enfermedad incluyendo la enfermedad de Huntington y el síndrome de Down. De acuerdo con otro aspecto, la invención incluye métodos para tratar la pérdida de memoria debida a anestias,
5 quimioterapia, tratamiento con radiación y traumatismo post-quirúrgico.

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar esquizofrenia, depresión bipolar o maníaca, depresión mayor y adicción a drogas. Los inhibidores de PDE4 se pueden usar para elevar los niveles de AMPc y para
10 prevenir la apoptosis de neuronas. Se sabe también que los inhibidores de PDE4 son anti-inflamatorios. La combinación de prevención de apoptosis neuronal y de respuestas inhibitoras de inflamación convierte a estos compuestos en elementos útiles para tratar una neurodegeneración debida a cualquier enfermedad o lesión, incluyendo accidente cerebrovascular, mal de Alzheimer, esclerosis múltiple,
15 amiotrofia lateral (ALS) y atrofia de múltiples sistemas (MSA).

Por consiguiente, de acuerdo con una realización preferida, la presente invención incluye métodos de tratamiento de pacientes que sufren de deterioro de la memoria debido, por ejemplo, a un deterioro cognitivo leve debido al envejecimiento, mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad
20 de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo de la cabeza, accidente cerebrovascular, hipoxia del CNS, senilidad cerebral, demencia por infartos múltiples y otras afecciones neurológicas, así como HIV y enfermedades cardiovasculares, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con la fórmula (I) o
25 una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo.

Como se mencionó previamente, los compuestos de la invención también exhiben actividad anti-inflamatoria. Como resultado de ello, los compuestos de la invención son de utilidad en el tratamiento de diversas enfermedades alérgicas e inflamatorias, en particular los estados de enfermedad caracterizados por menores niveles de AMP cíclico y/o niveles elevados de fosfodiesterasa 4. Por consiguiente, de acuerdo con una realización adicional de la invención, se provee un método de tratamiento de estados de enfermedad alérgicos e inflamatorios, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con la fórmula (I) o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo. Dichos estados de enfermedad incluyen: asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílica, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, shock séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión de miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, shock endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria de adultos, fibrosis quística, restenosis arterial, arterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, eczema de contacto tóxica y alérgica, eczema atópica, eczema seborreica, lichen simplex, quemaduras de sol, pruritis en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermias foliculares y de área grande, acné endógeno y exógeno, acné rosacea, enfermedad de Beghet, nefritis púrpura anafilactoide, enfermedad de intestino inflamatorio, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, osteoporosis y semejantes. Los compuestos también se pueden usar en un método de

tratamiento de pacientes que sufren de estados de enfermedad caracterizados por una disminución en la función de NMDA, tal como esquizofrenia. Los compuestos también se pueden utilizar para tratar las psicosis caracterizadas por niveles elevados de PDE 4, por ejemplo, diversas formas de depresión, tal como

5 depresión maníaca, depresión mayor y depresión asociada con trastornos psiquiátricos y neurológicos.

El uso de los derivados fenilo trisustituidos para el tratamiento de asma, bronquitis crónica, psoriasis, rinitis alérgica y otras enfermedades inflamatorias y para la inhibición del factor de necrosis tumoral es conocido en el arte. Véase, por

10 ejemplo, WO 98/58901, JP11-18957, JP10-072415, WO 93/25517, WO 94/14742, US 5,814,651 y US 5,935,978. En estas referencias se describen compuestos fenilo 1,3,4-trisustituidos con presunta actividad inhibidora de PDE4. También se describen ensayos para determinar la actividad inhibidora de PDE4 y métodos para sintetizar dichos compuestos. El contenido de dichas referencias se incorpora

15 por completo en este documento a modo de referencia. Los inhibidores de PDE4 se pueden usar para prevenir o aliviar la osteoporosis, como un antibiótico, para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular por movilización del colesterol de las lesiones ateroscleróticas, para el tratamiento de artritis reumatoide (RA), para la inhibición a largo plazo de la proliferación de células mesenquimáticas después

20 de transplantes, para el tratamiento de una obstrucción urinaria secundaria a una hiperplasia prostática benigna, para la supresión de la quimiotaxia y reducción de la invasión de células de cáncer de colon, para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B (B-CLL), para la inhibición de contracciones uterinas, para atenuar las lesiones por reperfusión-isquemia vascular pulmonar

25 (IRI), para hidratación de córnea, para inhibir la expresión de IL-2R y de esa

manera suprimir la importación de ADN DNA HTV-1 en la células T de memoria, para aumentar la secreción de insulina inducida por glucosa, para la prevención y el tratamiento de colitis y para inhibir la desgranulación de células cebadas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados como
5 único agente activo o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tal como otros agentes usados en el tratamiento de deterioro cognitivo y/o en el tratamiento de psicosis, por ejemplo, otros inhibidores de PDE4, bloqueantes de los canales de calcio, drogas colinérgicas, moduladores del receptor de adenosina, moduladores de NMDA-R amfaquinas, moduladores de mGluR e inhibidores de
10 colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y glantamina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo puede ser administrado ya sea de acuerdo con su rango de dosificación habitual o a una dosis menor que dicho rango de dosificación habitual.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen
15 de diversos factores incluyendo el síndrome particular a tratar, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualquier efecto secundario nocivo, entre otras consideraciones.

20 Los compuestos de la invención se administran típicamente a niveles de dosificación, y a un mamífero, habituales para los inhibidores de PDE4, tal como los compuestos conocidos mencionados previamente. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados, en dosis única o múltiple, mediante una administración oral a un nivel de dosificación que generalmente comprende 0,001-
25 100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-100 mg/kg/día, preferentemente 0,1-70

mg/kg/día, en especial 0,5-10 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener en general 0,01-1000 mg de compuesto activo, por ejemplo, 0,1-50 mg de compuesto activo. Para una administración intravenosa, los compuestos pueden ser administrados, en dosificaciones únicas o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, preferentemente 0,001-10 mg/kg/día, en especial 0,01-1 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de activo compuesto.

Para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención se considera, por supuesto, que las referencias a soluciones amortiguadoras, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo particulares y semejantes no pretenden ser limitantes, sino que se debe interpretar que incluyen todos los materiales relacionados que el especialista en el arte pudiera considerar como de interés o valor en el contexto particular en el cual se ofrece dicha descripción. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema amortiguador o medio de cultivo por otro y aún obtener resultados similares, tal vez idénticos. Los especialistas en el arte conocen bien dichos sistemas y metodologías como para poder, sin excesiva experimentación, efectuar dichas sustituciones que servirán de la forma más óptima posible los propósitos pretendidos en el uso de los métodos y procedimientos que se describen en la presente.

La presente invención se describirá a continuación por medio de los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, se debe tener en cuenta que otras realizaciones adicionales y diferentes de los métodos descritos acordes con la presente invención serán evidentes para los especialistas en el arte en cuestión.

En los ejemplos anteriores y que siguen, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius sin corregir, y, a menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes se expresan en peso.

El contenido de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas precedentemente y más adelante, se incorpora en este documento a modo de referencia.

EJEMPLOS

Intermediario A

4-(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona

A una mezcla de 8,3 g (34,8 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 750 mL de MeOH se agregaron lentamente 14 g (104,5 mmol) de NaBH_4 . Esta mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se agregó una solución de 25 g de 3-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de metilo en 500 mL de MeOH. Luego se agregaron 8,3 g (34,8 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a la mezcla de reacción, seguida por el agregado lento por porciones de 9,2 g (243 mmol) de NaBH_4 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y entonces 150 g de K_2CO_3 se agregó en una porción. La mezcla se dejó tomar la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con 2 x 1000 mL de MeOH y se concentró. El residuo se capturó en 2000 mL de EtOAc y la fracción orgánica se lavó sucesivamente con 200 mL de H_2O , 250 mL de salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un sólido. La trituración con hexanos/EtOAc dio 13 g del producto deseado. Otros 2,3 g de producto se obtuvieron extrayendo las fracciones acuosas con EtOAc y combinándolas con el solvente de trituración, concentrando y triturando con EtOAc/hexanos. El rendimiento total fue de 15,3 g (74% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ

7,44-7,26 (m, 5H), 6,87-6,70 (m, 3H), 5,75 (bs, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,50 (m, 2H), 3,28 (t, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,42- 2,35 (m, 1H).

La 4-(3-Benciloxi-4-difluorometoxifenil)-2-pirrolidona se preparó en una manera similar comenzando con 3-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-4-nitrobutanoato de metilo.

Intermediario B

4-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona

Una mezcla de 3,5 g (11,6 mmol) 4-(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona y 350 mg de 10% Pd/C en 50 mL de MeOH y 10 mL de CH₂Cl₂ se agitó en un aparato Paar bajo 20 psi H₂ durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró dejando 2,4 g (99% de rendimiento) de material crudo usado como tal para los ejemplos 1 a 3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, j=7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (t, J=8,4Hz, 1H), 3,62 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,40 (t, J=8,4Hz, 1H), 2,71 (dd, j=16,8, 8,8 Hz, 1H), 2,49 (dd, j= 16,8, 9,0 Hz, 1H). La 4-(4-Difluorometoxi-3-hidroxifenil)-2-pirrolidona se preparó en una forma similar comenzando con 4-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-2-pirrolidona

Ejemplo 1

4-(4-Clorofenoxi-3-metoxifenil)-2-pirrolidona

Una mezcla de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona (63 mg, 0,3 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (61 mg, 0,45 mmol), acetato de cobre (II) (54 mg, 0,3 mmol), trietilamina (152 mg, 1,5 mmol), diclorometano (3 ml) y una cantidad reducida de tamices moleculares se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de acetato de etilo y se lavó en

forma consecutiva con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera. La purificación por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano 1:1 a metanol/diclorometano 3:97) dio 26 mg (27%) de 4-(3-(4-Clorofeniloxy)-4-metoxifenil)-2-pirrolidona: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, j = 9,2 Hz, 2 H), 7,03 (d, j = 8,4 Hz, 1H), 6,95(d, j = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83(d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,83 (b, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, j = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 2,41 (dd, j = 16,8, 9,2 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar comenzando con distintos ácidos arilborónicos y ácidos arilvinilborónicos:

4-(4-Metoxi-3-fenoxifenil)-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(3-tieniloxy)fenil]-2-pirrolidinona

4-[3-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona

4-[3-Cianofenoxi-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-naftiloxifenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-((2-fenil)eteniloxy)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-((2-(4-clorofenil)eteniloxy)fenil)-2-pirrolidinona

Los distintos enantiómeros de los compuestos racémicos mencionados precedentemente se pueden obtener a través del uso de materiales de partida ópticamente activos o por técnicas de resolución convencionales tal como HPLC quiral.

Ejemplo 2

4-(3-Cinnamiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona

Se agregó diisopropilazodicarboxilato (61 mg, 0,6 mmol) a una solución de 4-(3- hidroxí-4-metoxifenil)-2-pirrolidona (63 mg, 0,3 mmol), cinnamilalcohol (4R mg, 0,3 mmol) y trifenilfosfina (157 mg, 0,6 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a 70° C. Después de 12 horas, el mismo procedimiento de separación del Ejemplo 1 produjo 70 mg (70%) de 4-(3-cinnamiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona:

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, j = 6,8 Hz, 2H), 7,31 (t, j = 6,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 6,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,92 (b, 1H), 4,76 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (t, j = 8,8 Hz, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,35 (t, J = 8,8 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar a partir de distintos alcoholes:

4-(3-(3-Ciclohexil-1-propiloxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-butiloxi)fenil)-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(3-indaniloxifenil)-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(4-clorofenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(4-metilfenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(2-tienil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(3-clorofenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(4-fluorofenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(4-piridil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(3-(S)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(2-(4-cianofenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Metoxi-3-(3-(4-clorofenil)propoxi)fenil]-2-pirrolidinona

- 4-[4-Metoxi-3-(2-(3-metilfenil)etoxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-(R)-[4-Metoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-(S)-[4-Metoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-(R)-[4-Metoxi-3-(3-(S)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 5 4-(S)-[4-Metoxi-3-(3-(S)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-ciclopropilmetoxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-ciclobutilmetoxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-cicloheptiloxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-ciclohexilmetoxifenil]-2-pirrolidinona
- 10 4-[4-Metoxi-3-(2-ciclohexil)etoxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-ciclopentilmetoxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-ciclohexiloxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Metoxi-3-(3-ciclopentil)propoxifenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Difluorometoxi-3-(3-(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 15 4-[4-Difluorometoxi-3-(2-ciclohexiletoxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Difluorometoxi-3-(2-feniletoxi)fenil]-2-pirrolidinona
- 4-[4-Difluorometoxi-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-2-pirrolidinona

Los distintos enantiómeros de los compuestos racémicos mencionados precedentemente se pueden obtener a través del uso de materiales de partida ópticamente activos o por técnicas de resolución convencionales tal como HPLC quiral.

Ejemplo 3

4-(4-metoxi-3-fenpropiloxifenil)-2-pirrolidona

Una mezcla de 4-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona (4R mg, 0,2 mmol), bromuro de 3-fenilpropilo (44 mg, 0,22 mmol), carbonato de potasio (83 mg, 0,6

mmol) y N, N-dimetilformamida (3 ml) se dejó en agitación a 100 °C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El mismo procedimiento de separación dio 47 mg (72%) de 4-(3-(3-fenilpropoxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidona:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,17 (m, 5H), 6,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 12 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,02 (b, 1H), 4,03 (t, J= 7,2 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (t, j= 8,8 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,36 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 2,82 (t, /= 8,0 Hz, 2H), 2,71 (dd, J= 16,8, 8,8 Hz, 2H), 2,47 (dd, j= 16,6, 8,8 Hz), 2,20-2,13 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar a partir de distintos bromuros de arilalquilo y bromuros de alquilo:

4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)fenil)-2-pirrolidinona

4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidinona

4-[4-metoxi-3-[1-(3-fenil-2-propenil)oxifenil]-2-pirrolidinona

4-[4-metoxi-3-(2-ciclopropiletoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-metoxi-3-(2-ciclopentiletoxi)fenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Difluorometoxi-3-ciclopentoxifenil]-2-pirrolidinona

4-[4-Difluorometoxi-3-ciclobutylmetoxifenil]-2-pirrolidinona

Los distintos enantiómeros de los compuestos racémicos mencionados precedentemente se pueden obtener a través del uso de materiales de partida ópticamente activos o por técnicas de resolución convencionales tal como HPLC quiral.

Ejemplo 4

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-

pirrolidona

Se trataron 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona (110 mg, 0,4 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida y 110 µl de 15-crown-5 con hidruro de sodio (20 mg, 0,5 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y se trató con bromuro de 2,3-difluorobencilo (166 mg, 0,8 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregaron 100 ml de acetato de etilo, seguidos por 100 ml de agua helada. Después del procedimiento de separación habitual, el producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano 2:1) para dar 112 mg (70%) de 1-(2,3-difluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18-6,98 (m, 3H), 6,79 (d, j= 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, j= 8,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H) 4,71-4,69 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (t, j= 9,0 Hz, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,29 (dd, f= 9,6, 7,2 Hz, 1H), 2,84 (dd, f= 16,8, 9,0 Hz, 1H), 2,57 (dd, j= 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,00-1,75 (b, 6H), 1,70-1,52 (b, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon en una forma similar a partir de distintos 4-(3-sustituido)-oxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona y de su reacción con distintos bromuros de arilalquilo y bromuros de alquilo:

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona

(4S)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

(4S)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

(4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-nitrobencil)-2-pirrolidinona

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-nitrobencil)-2-pirrolidinona

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona

- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-bencil-2-pirrolidinona
- (4S)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- 5 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona
- 10 (4S)-1-(3,5-Bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- 15 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- 20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona
- (4S)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona
- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona
- 25 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona

- (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- (4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- 5 (4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-nitrobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-nitrobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona
- 10 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-bencil-2-pirrolidinona
- (4R)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-
- 15 pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-
- pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-
- pirrolidinona
- 20 (4R)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-
- pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona
- 25 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona

(4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona

5 (4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona

10 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidinona

(4R)-Metil-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona-1-acetato

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidinona

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-clorobenzoil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-nitrobenzoil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-benzoil-2-pirrolidinona

(4R)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(S)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-

20 pirrolidinona

(4S)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(S)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona

(4R)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(R)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona

(4S)-1-(2,3-Difluorobencil)-4-(3-(3-(R)-tetrahidrofuril)oxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona

Los distintos enantiómeros de los compuestos racémicos mencionados precedentemente se pueden obtener a través del uso de materiales de partida ópticamente activos o por técnicas de resolución convencionales tal como HPLC quiral.

Ejemplo 5 (Intermediario)

Ácido 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acético

Se trató 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acetato (250 mg, 0,72 mmol) con 8 ml de una solución 1M de hidróxido de potasio en metanol al 95%. Después de 10 horas, la solución de reacción se acidificó con 2N HCl₃ a pH 3 y se agregaron 30 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con 60 ml de acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se concentró y se cromatografió (metanol/diclorometano 5:100) para dar 242 mg (rendimiento cuantitativo) de ácido 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acético : ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85-7,3 (m, 3H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,20 (d, j = 12,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 12,0, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,66-3,46 (m, 2H), 2,89 (dd, j = 16,8, 8,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, j = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,00-1,72 (b, 6H), 1,70-1,50 (b, 2H).

Ejemplo 6

Cloruro de 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acétilo

Se disolvió ácido 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1-acético (50 mg, 0,15 mmol) en 3 mL de CH₂Cl₂ y se trató con oxalilcloruro (0,17 mmol) a 4°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío.

Ejemplo 7

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona

Se capturó cloruro de 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidona-1 - acetilo en 3 ml de CH₂Cl₂ y se agregó a una solución de 1,6-dimetilanilina (39 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) que contenía diisopropiletilamina (39 mg, 0,3 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en 50 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de 1 N HCl, 50 mL de agua, y 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró y cromatografió sobre SiO₂ para dar 49 mg (75% de rendimiento) de la acetamida buscada: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,18-7,03 (m, 3H), 6,84-6,73 (m, 3H), 4,84-4,70 (m, 1H), 4,16 (d, j = 11,4 Hz, 1H), 4,13 (d, j = 11,4 Hz, 1H), 3,94 (t, j = 8,0 Hz, 1H), 3,85-3,75 (m, 4H), 3,68-3,46 (m, 2H), 2,86 (dd, j = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, j = 16,8, 8,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,98-1,72 (b, 6H), 1,70-1,53 (b, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en una manera similar a la descrita precedentemente:

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-
2-pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**10 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-
aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-
pirrolidinona**

**(4S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-
aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona**

**20 (4R)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-
aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-cloropiridinil))-
aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona**

**4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-piridiletil))-aminocarbonilmetil)-
2-pirrolidinona**

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-(N-metilpirrolidinil)etil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridilmetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(1-imidazoylpropil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-(4-metilpiperazinil))-hydrazinocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

10 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(N-metilpirrolidinil)metil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-pirimidinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(5-metilisoxazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilpiperazinil))-hydrazinocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,5-dimetiltiazolil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(2-metilpiperidinil)etil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3,4-dimetoxifenetil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-piridinil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2,4-dimetoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

5 **4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxipiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona**

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-tert-butiloxycarbonylaminofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona

10 Los distintos enantiómeros de los compuestos racémicos mencionados precedentemente se pueden obtener mediante el uso de materiales de partida ópticamente activos o por técnicas de resolución convencionales tales como HPLC quiral.

Ejemplo 8

15 **4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4Ranilino)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona**

20 Una mezcla de 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-tert-butiloxycarbonylaminofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidona se agitó en una mezcla 1:2 de TFA y diclorometano durante 2 horas a temperatura ambiente. El material se concentró all vacío y se purificó por cromatografía de columna sobre SiO₂ para dar la anilina pura.

Ejemplo 9

Medición in vitro de la fosfodiesterasa tipo 4

Preparación de la enzima:

25 Se obtuvo PDE4 humano a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus que expresaban la enzima recombinante. El ADNc que codifica hPDE-4D8 se

subclonó en un vector de baculovirus. Se infectaron células de insecto (Sf9) con el baculovirus y las células fueron cultivadas hasta que se expresó la proteína. Se lisaron las células infectadas con baculovirus y el lisado se usó como fuente de la enzima hPDE-4D6. La enzima se purificó parcialmente usando cromatografía de intercambio iónico DEAE. Este procedimiento se puede repetir usando el ADNc que codifica otras enzimas PDE-4.

Ensayo:

Las fosfodiesterasas de tipo 4 convierten la adenosina monofosfato cíclica (AMPc) en 5'-adenosina monofosfato (5'-AMP). La nucleotidasa convierte 5'-AMP en adenosina. Por ello, la actividad combinada de PDE4 y la nucleotidasa convierte el AMPc en adenosina.

La adenosina se puede separar fácilmente del AMPc con columnas de aluminio neutras. Los inhibidores de fosfodiesterasa bloquean la conversión de AMPc en adenosina en este ensayo; en consecuencia, los inhibidores de PDE4 causan una disminución de adenosina.

Se combinaron los lisados celulares (40 µl) que expresan hPDE-4D6 con 50 µl de mezcla de ensayo y 10 µl de inhibidores y se incubaron durante 12 min a temperatura ambiente. Las concentraciones finales de los componentes del ensayo fueron: 0,4 µg de enzima, Tris-HCl 10 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, AMPc 3µM, 0,002 U de 5'-nucleotidasa y 3 x 10⁴ cpm de [³H]AMPc. La reacción se detuvo por adición de 100 µl de HCl 5 mN en ebullición. Se transfirió una alícuota de 75 µl de mezcla de reacción de cada cavidad a las columnas de aluminio (Multiplate; Millipore). La adenosina marcada se eluyó en una OptiPlate por centrifugación a 2000 rpm durante 2 min; se agregaron 150 µl por cavidad de líquido de centelleo a la OptiPlate. La placa se selló, se agitó durante

aproximadamente 30 min y se determinaron los cpm de [^3H]adenosina usando un contador Packard Topcount 96.

Todos los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO 100% y se disolvieron en el ensayo de modo tal que la concentración final de DMSO es del 0,1%. A esta concentración el DMSO no afecta la actividad de la enzima.

EJEMPLO 10

Evitación pasiva en ratas, una prueba in vivo para aprendizaje y memoria

La prueba se llevó a cabo como ya se ha descrito (Zhang, H. T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J. y O'Donnell, J.M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204.). El aparato (Modelo E10-16SC, Coulbourn Instruments, Allentown, PA) consistía de una cámara de dos compartimentos con un compartimiento iluminado conectado a un compartimiento a oscuras por medio de una puerta tipo guillotina. El piso del compartimiento a oscuras consistía de varillas de acero inoxidable a través de los cuales era posible aplicar un shock eléctrico a las patas desde una fuente de corriente constante. Se permitió que todos los grupos experimentales se adaptaran al aparato el día antes de comenzar el experimento. Durante el entrenamiento, la rata (macho, Sprague-Dawley (Harlan) que pesaba entre 250 y 350 g) se colocó en el compartimiento iluminado contra la puerta tipo guillotina cerrada durante 1 minuto antes de elevar dicha puerta. Se registró la latencia para ingresar en el compartimiento a oscuras. Una vez que la rata había ingresado en el compartimiento a oscuras, se cerró la puerta y se administró un shock eléctrico de 0,5 mA durante 3 segundos. Después de veinticuatro horas, la rata recibió compuesto de prueba 0,1 mg/kg o salina, 30 minutos antes de la inyección de salina o de compuesto de prueba (dosis entre 0,1

y 2,5 mg/kg, i.p.), que era 30 minutos antes de comenzar la prueba de retención. La rata se colocó nuevamente en el compartimiento iluminado con la puerta tipo guillotina abierta. Se registró la latencia hasta ingresar en el compartimiento a oscuras por un período de hasta 180 segundos, en cuyo momento se consideró que la prueba había terminado.

Todos los datos fueron analizados mediante análisis de la varianza (ANOVA); se efectuaron comparaciones individuales usando las pruebas de Kewman-Keuls. Las ratas que no habían recibido tratamiento requirieron menos que segundos, en promedio, para cruzar desde el compartimiento iluminado hasta el compartimiento a oscuras.

EJEMPLO 11

Prueba del laberinto de brazos radiales en ratas, una prueba in vivo para aprendizaje y memoria

La prueba se llevó a cabo como se ha descrito previamente (Zhang, H. T., Crissman, A.M., Dorairaj, N.R., Chandler, L.J., y O'Donnell, J.M., Neuropsychopharmacology, 2000, 23, 198-204). Cinco días después de albergar las ratas (macho, Sprague-Dawley (Harlan) que pesaban entre 250 y 350 g), las mismas fueron colocadas en un laberinto radial de ocho brazos (cada brazo medía 60 x 10 x 12 cm de altura; el laberinto se elevó 70 cm por encima del suelo) para su adaptación durante dos días. A continuación, las ratas se colocaron individualmente en el centro del laberinto durante 5 minutos con pélets de alimento ubicados cerca de contenedores de alimento y luego, al día siguiente, en contenedores al final de los brazos; se realizaron 2 sesiones por día. Después, se pusieron cebos en cuatro brazos seleccionados al azar con un pelet de alimento en cada uno. A la rata se le restringió el acceso a la plataforma central (26 cm de

diámetro) durante 15 segundos y luego se le permitió moverse libremente por todo el laberinto hasta que había recolectado todos los pélets de alimento o hasta que habían transcurrido 10 minutos, cualquiera que se produjera primero. Se registraron cuatro parámetros: 1) errores de memoria de trabajo, es decir, 5 entradas en brazos con cebo que ya habían sido visitados durante la misma prueba; 2) errores de memoria de referencia, es decir, entradas en brazos sin cebo; 3) entradas totales en los brazos; y 4) la duración de la prueba (segundos), es decir, el tiempo que tomó recolectar todos los pélets en el laberinto. Si el error de memoria de trabajo era cero y el error de memoria de referencia era menor que 10 uno en cinco pruebas sucesivas, las ratas comenzaban las pruebas con la droga. Se inyectó compuesto de prueba o salina 15 minutos antes de vehículo o agente de prueba, que había sido administrado 45 minutos antes de la prueba. Los experimentos se llevaron a cabo en una habitación iluminada, que contenía varias indicaciones visuales extra-laberínticas. Todos los datos fueron analizados 15 mediante análisis de la varianza (ANOVA); se efectuaron comparaciones individuales usando pruebas de Kewman-Keuls.

Una disminución en la concentración de adenosina es indicativa de inhibición de la actividad PDE. Este procedimiento se usó para estudiar los compuestos de la presente invención por su capacidad para inhibir PDE4. Los 20 valores de plC_{50} fueron determinados examinando entre 6 y 12 concentraciones de compuesto que variaban en un rango entre 0,1 nM y 10,000 nM y graficando luego la concentración de droga versus concentración de ^3H -adenosina. Se utilizó Prism® para estimar los valores de plC_{50} .

Los ejemplos precedentes se pueden repetir con éxito similar sustituyendo 25 los reactivos y/o condiciones operativas de esta invención genérica o

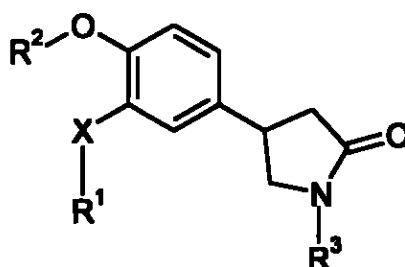
específicamente descritas por los que se utilizaron en dichos ejemplos precedentes.

Aunque la invención se ha ilustrado con respecto a la producción y de compuestos particulares, es evidente que es posible efectuar variaciones y modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu o alcance de la misma.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de Fórmula I:

10



donde

X es O;

15

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

20

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

25

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi

o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalqueno con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alqueno tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o

combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o

más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

5 alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-C(O)R^4$, o

$-CH_2CONHR^5$;

R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o

10 $-C=C-$,

 alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o

$-C=C-$,

15 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los

20 mismos,

 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxí, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo,

25 alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R⁶ es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

5 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

10 hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

15 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

20 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces

25

en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos;

5 con la condición de que:

(a) cuando X es O, R^2 es CH_3 y R^3 es H, entonces R^1 no es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, isobutilo, neopentilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, n-hexilo, fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metilciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-propenilo, 2-propynilo, 3-
10 metil-2-butenilo, 2-piperaziniletilo N-sustituido, norbornilo, 3- tetrahidrofirilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrotienilo, 2- oxaciclopropilo, 2-oxaciclopenilo, 3-oxaciclopentilo, 2- cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3- bromopropilo, 3-cloropropilo, o 4-bromobutilo;

(b) cuando X es O, R^1 es ciclopentilo, y R^2 es metilo, entonces R^3 no es H,
15 acetilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4- metiltiobencilo, 4-cianobencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 4-aminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2,4-diaminobencilo, 4-amino-3,5-dimetoxibencilo, 3-carboxibencilo, 3-metoxycarbonilbencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 4-metilsufonilbencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 2-nitro-4-aminobencilo, 2-amino-4-nitrobencilo, morfolinoetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-(6-fluoroquinolil)metilo, 2-(7-cloroquinolil)metilo, 2-imidazoilmetilo, imidazoilmetilo
20 sustituido;

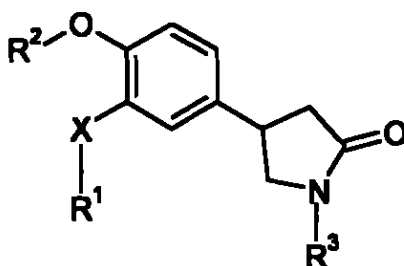
(c) cuando X es O, R^1 es CH_3 , y R^3 es H, entonces R^2 no es metilo, etilo,
25 o butilo;

(d) cuando X es O y R^3 es H, entonces R^1 y R^2 no son ambos etilo o isobutilo; y

(e) cuando X es O, y R^1 y R^2 son ambos difluorometilo, entonces R^3 no es 4-aminobencilo, o 4-amino- 3,5-dimetoxibencilo.

5

2. Un compuesto de Fórmula I:



15

donde

X es O;

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

20

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

25

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más

veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi,

etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano,

trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o

5 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

10 R^3 es arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

15 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

20

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-C(O)R^4$, o

$-CH_2CONHR^5$;

25 R^4 es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,

metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido, y aciloxi, o combinaciones de los mismos, o un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos; y

R^5 es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos, o un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

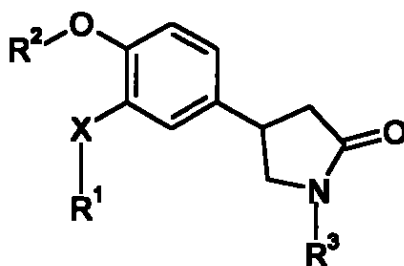
con la condición de que:

(a) cuando X es O, R^1 es ciclopentilo, y R^2 es metilo, entonces R^3 no es bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-metiltiobencilo, 4-cianobencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 4-aminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2,4-diaminobencilo, 4-amino-3,5-dimetoxibencilo, 3-carboxibencilo, 3-metoxycarbonilbencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 4-metilsufonilbencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-

nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 2-nitro-4-aminobencilo, 2-amino-4-nitrobencilo, morfolinoetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-(6-fluoroquinolil)metilo, 2-(7-cloroquinolil)metilo, 2-imidazoilmetilo, o substituted imidazoilmetilo; y

5 (b) cuando X es O, y R¹ y R² son ambos difluorometilo, entonces R³ no es 4-aminobencilo, o 4-amino-3,5-dimetoxibencilo.

3. Un compuesto de fórmula I:



donde

X es O;

R¹ es 3(R)-tetrahidrofuranilo;

20 R² es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R³ es H,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o

más veces en la porción de heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

5 alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-C(O)R^4$, o

$-CH_2CONHR^5$;

R^4 es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos, o un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos; y

10

15

R^5 es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos, o un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más

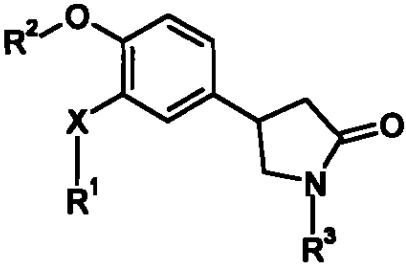
20

25

veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, con la condición de que:

(a) cuando R^2 es CH_3 , R^3 no es H.

5 4. Un compuesto de Fórmula I:



15

donde

X es O;

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con -grupos $CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

20

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

25

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más

30

veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o

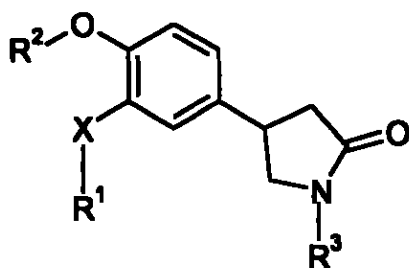
más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos, R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$; y

R^5 es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, o

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos.

5. Un compuesto de Fórmula I:



donde

X es O;

5 R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con -grupos CH=CH- o -C=C-,

10 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

15 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

25 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,

metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo,alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi, o combinaciones de los mismos,

5 un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

10 arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, nitro, metilendioxi,

etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

15 un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, 20 oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es CHF_2 ;

R^3 es H,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

5 hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o 10 combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

-C(O)R⁴, o

15 -CH₂CONHR⁵;

R⁴ es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, o un 20 grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos; y 25

R⁵ es arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi

o combinaciones de los mismos, o un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos;

con la condición de que:

(a) cuando X es O, y R¹ y R² son ambos difluorometilo, entonces R³ no sea 4-aminobencilo, o 4-amino-3,5-dimetoxibencilo.

6. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R¹ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, arilo, heterocíclico, arilalquilo, o un grupo carbocíclico parcialmente insaturado, o es CHF₂.

7. Un compuesto acorde con la reivindicación 6, donde R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, ciclopropilmetilo, fenilo, naftilo, fenetilo, fenpropilo, furanilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, indanilo, tetrahidrofiranilo, fenilpropenilo, fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, F, Cl, CF₃, alquilo, alcoxi, CN, vinilo, metilendioxi, COOH, y combinaciones de los mismos, o fenetilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre oxo, F, Cl, CF₃, alquilo, alcoxi, CN, vinilo, metilendioxi, COOH, y combinaciones de los mismos.

8. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde cuando R^3 es distinto de H, R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo o heterocíclico.

5 9. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde cuando R^3 es distinto de H, R^1 es CHF_2 o es ciclopentilo opcionalmente sustituido, fenetilo, 3-tetrahidrofliraniolo, o ciclopropilmetilo.

10. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo sustituido o insustituido con entre 1 y 4 átomos de C.

10 11. Un compuesto acorde con la reivindicación 10, donde R^2 es CHF_2 y CH_3

12. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^3 es H, alquilo sustituido o insustituido, arilalquilo sustituido o insustituido, $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ o COR^4 .

13. Un compuesto acorde con la reivindicación 12, donde R^3 es H, bencilo sustituido o $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$.

15 14. Un compuesto acorde con la reivindicación 12, donde R^3 es metilo, etilo, propilo, n- butilo, metilbencilo, fluorobencilo, difluorobencilo, clorobencilo, metoxi, bencilo, cianobencilo, diclorobencilo, clorofluorobencilo, trifluorometilbencilo, o $(\text{CF}_3)_2$ bencilo.

20 15. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^3 es COR^4 y R^4 es arilo o heterocíclico opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto acorde con la reivindicación 15, donde R^4 es fenilo o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , COOH , CN y combinaciones de los mismos.

25 17. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^3 es $\text{CH}_2\text{CONHR}^5$ y R^5 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

18. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^3 es -
 CH_2CONHR^5 y R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 2-metilfenilo,
4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-
piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-
5 metoxi-3-piridilo, 4- CH_3COO -3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

19. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^2 es CH_3 o
 CHF_2 .

20. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^2 es CH_3 o
 CHF_2 , R^1 es CHF_2 ciclopentilo, tetrahydrofurano, fenetilo o ciclopropilmetilo, y R^3 no
10 es H.

21. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^2 es CH_3 o
 CHF_2 , R^3 es H, y R^1 es fenetilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida
por F, Cl, Br, I, CN, C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi, fenpropilo que es insustituido o la
porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi,
15 fenilbutilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN,
 C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi, o 3-fenil-2-propenilo.

22. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es 3(R)-
tetrahydrofuranilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo
está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o alcoxi.

20 23. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 ,
ciclopentilo, tetrahydrofurano, fenetilo, o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3
es arilalquilo, en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o
alcoxi.

24. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es
25 ciclopentilo, tetrahydrofurano, ciclopropilmetilo o CHF_2 , R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es

metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo, fluorobencilo, trifluorobencilo, difluorobencilo, diclorobencilo, fluoroclorobencilo, o bis(trifluorometil)bencilo.

25. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 y R^3 es CH_2CONHR^5 .

26. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 , ciclopentilo, tetrahidrofurano, fenetilo, o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es CH_2CONHR^5 .

27. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

28. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es cicloalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4- CH_3O-CO -3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

29. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 , ciclopentilo, tetrahidrofurano, o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

30. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde R^1 es CHF_2 , ciclopentilo, tetrahidrofurano, o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-

fluorofenilo, 4-piridilo, 2- piridilo, 6-metil-2- piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4-CH₃O-CO-3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

31. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

- 4-[4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 4-[4-Metoxi-3-(3-tieniloxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 4-[3-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona,
- 4-(3-(3-Ciclohexil-1-propiloxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
- 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona-1-acetato de metilo,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoil)-2-pirrolidinona,
- 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,
- 1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,
- 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el compuesto puede presentarse en la forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

5 32. Un compuesto acorde con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

10 (4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4S)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4S)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

25 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

5 pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

15 (4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

20 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

5 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

10 (4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,

15 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-

20 aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-

aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

5 1-(N-(2-(6-Aminopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-etilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,6-dimetilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

15 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-metoxipiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 1-(N-(6-(3-Bromo-2-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxicarbonil)-piridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

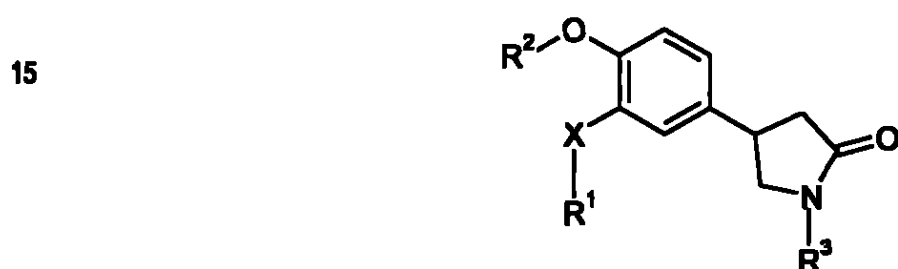
4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(3-(2-Cianopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona, o

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

5 o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el compuesto puede presentarse en forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

33. Un método para aumentar la cognición en un paciente en el cual se
10 desea dicho aumento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I':



donde

X es O;

25 R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -
30 C≡C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos, un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalqueno con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alqueno tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo,

alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 - se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,

metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

5 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, 10 oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

15 R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 - se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o 20 $-\text{C}=\text{C}-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nítro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

10 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nítro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con
15 entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nítro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10
20 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nítro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R^5 es H, alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 - se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del

anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

34. Un método acorde con la reivindicación 33, donde dicho paciente es un ser humano.

35. Un método acorde con la reivindicación 34, donde dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,0001-100 mg/kg de peso corporal/día.

36. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^2 es o CHF_2 .

37. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R es CH_3 o CHF_2 , R^1 es CHF_2 , ciclopentilo, tetrahidrofurano, fenetilo o ciclopropilmetilo, y R^3 no es H.

38. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es H, y R^1 es fenetilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi, fenpropilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi, fenilbutilo que es insustituido o la porción fenilo está sustituida por F, Cl, Br, I, CN, C_{1-4} -alquilo y/o C_{1-4} -alcoxi, o 3-fenil-2-propenilo.

39. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es 3(R)-tetrahydrofurano, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o alcoxi.

5 40. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, tetrahydrofurano, fenetilo o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es arilalquilo en el cual el grupo arilo está sustituido por F, Br, Cl, I, alquilo o alcoxi.

10 41. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es cicloalquilo, tetrahydrofurano, ciclopropilmetilo o CHF_2 , R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es metilbencilo, metoxibencilo, clorobencilo, fluorobencilo, trifluorobencilo, difluorobencilo, diclorobencilo, fluoroclorobencilo, o bis(trifluorometil)bencilo.

42. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es CH_2CONHR^5 .

15 43. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es cicloalquilo, CHF_2 tetrahydrofurano, fenetilo o ciclopropilmetilo, R^2 es CH_3 o CHF_2 , y R^3 es CH_2CONHR^5 .

20 44. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

45. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R^1 es CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, grupo heterocíclico, o grupo alquilo heterocíclico, R^2 es CH_3 o CHF_2 , R^3 es CH_2CONHR^5 , y R^5 es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorfenilo, 4-fluorfenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-

piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4-CH₃O-CO-3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

46. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R¹ es CHF₂, ciclopentilo, tetrahydrofurano, o ciclopropilmetilo, R² es CH₃ o CHF₂, R³ es CH₂CONHR⁵, y R⁵ es fenilo sustituido o insustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo.

47. Un método acorde con la reivindicación 33, donde R¹ es CHF₂, ciclopentilo, tetrahydrofurano, o ciclopropilmetilo, R² es CH₃ o CHF₂, R³ es CH₂CONHR⁵, y R⁵ es 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-piridilo, 2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-amino-2-piridilo, 6-etil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 6-bromo-2-piridilo, 6-metil-5-bromo-2-piridilo, 2-metoxi-3-piridilo, 4-CH₃O-CO-3-piridilo, y 2-ciano-3-piridilo.

48. Un método acorde con la reivindicación 3, donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

- 15 4-[4-Metoxi-3-(4-metoxifenoxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 4-[4-Metoxi-3-(3-tieniloxi)fenil]-2-pirrolidinona,
- 4-[3-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona,
- 4-(3-(3-Ciclohexil-1-propiloxi)-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(4-Metoxi-3-(2-feniletoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 20 4-(4-Metoxi-3-(3-fenil-1-propoxi)fenil)-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-cloro-4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
- 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona-1-acetato de metilo,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-cianometil-2-pirrolidinona,
- 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ciclopentil-2-pirrolidinona,
- 25 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-metoxibenzoil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahydrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el
10 compuesto puede tener la forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

49. Un método acorde con la reivindicación 33, donde el compuesto de fórmula I se selecciona entre:

15 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,
20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,
(4S)-1-(4-Cianobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,
(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-
25 pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-pirrolidinona,

5 (4S)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4S)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-etil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

20 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(4-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(3-Clorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

25 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-metoxibencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-fluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-trifluorometilbencil)-2-

5 pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilbencil)-2-

pirrolidinona,

10 (4R)-1-(3,5-bistrifluorometilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,5-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

15 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,6-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2,3-difluorobencil)-2-pirrolidinona,

(4R)-1-(2-Cloro-4-fluorobencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-

pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(3,4-diclorobencil)-2-pirrolidinona,

20 (4R)-1-(4-tert-Butilbencil)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-ètil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-propil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-butil-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-metoxietil)-2-pirrolidinona,

25 (4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(2-fenilbencil)-2-pirrolidinona,

(4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,6-dimetilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

(4R)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 (4S)-4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-clorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metoxifenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

20 4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-cloro-2-fluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(4-nitrofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2,3-difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

5 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

10 1-(N-(2,3-Difluorofenil)-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Aminopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-etilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

15 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(4,6-dimetilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

20 1-(N-(2-(6-Bromopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(4-metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-metilfenil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(2-metoxipiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(6-(3-Bromo-2-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona,

4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(3-(4-metoxicarbonil)-piridil)-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

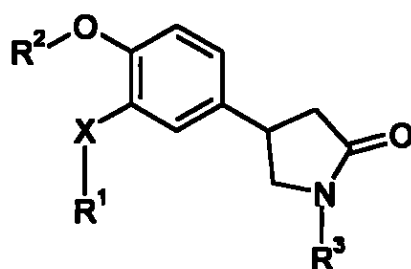
5 4(S)-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona,

1-(N-(3-(2-Cianopiridil))-aminocarbonilmetil)-4(S)-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-pirrolidinona, o

10 4(S)-(4-Metoxi-3-(3(R)-tetrahidrofuriloxi)fenil)-1-(N-(2-(6-metilpiridinil))-aminocarbonilmetil)-2-pirrolidinona, o

o sus sales aceptables para uso fisiológico, donde en cada caso el compuesto puede presentarse en forma de una mezcla de enantiómeros tal como el racemato, o una mezcla de diasterómeros, o pueden presentarse en forma de un enantiómero único o un diasterómero único.

15 50. Un método de tratamiento de un paciente que sufre de un trasgomo o declinación cognitiva que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



25

X es O;

R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con -grupos CH=CH- o -C=C-,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

5 arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínico, alquilsulfónico, fenoxi, acilamido y aciloxi o
10 combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o
15 combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos, R^2 es alquilo con entre 1 y
20 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

5 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

 arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro,
10 metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

 hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un
15 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

20 alcóxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o

$-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2- se reemplazan en cada caso con $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$
25 groups, alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más

veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}\equiv\text{C}-$, cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la

porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

5 R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 - se reemplazan en cada caso con $-CH=CH-$ o $-C=C-$ groups,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente
10 uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

15 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxil, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxil, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,

hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

51. Un método acorde con la reivindicación 50, donde dicho paciente es un ser humano.

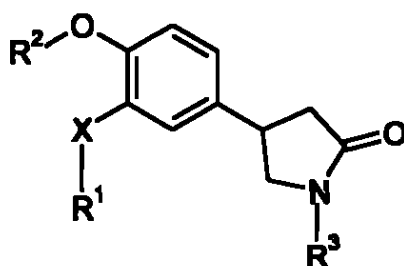
52. Un método acorde con la reivindicación 51, donde dicho paciente sufre de deficiencia en la memoria.

53. Un método acorde con la reivindicación 50, donde dicho compuesto se administra en una cantidad de 0,0001-100 mg/kg de peso corporal/día.

51. Un método acorde con la reivindicación 50, donde dicho paciente sufre de deficiencia en la memoria provocada por la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo de

cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, cerebro senil, demencia multiinfarto, HIV o enfermedad cardiovascular.

52. Un método para tratar un paciente having a disease que implica niveles disminuidos de AMPc que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



donde

X es O;

R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-, cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más

veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalqueno con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alqueno tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano,

trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos, grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno,

arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

5 $-C(O)R^4$, o $-CH_2CONHR^5$;

R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 - se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

10 alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

15 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

25 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,

hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R^d es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos CH_2CH_2 se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

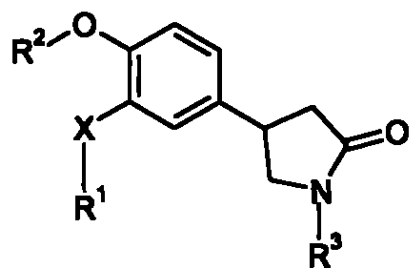
10 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo,

alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

15 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un
20 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los

mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

56. Un método de inhibición de la actividad de la enzima PDE4 en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I



donde

X es O;

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con $-$ grupos $CK-CR-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más

veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalqueno con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alqueno tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxo, etilendioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano,

trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos, R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o

más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, $-C(O)R^4$, o $-CH_2CONHR^5$;

R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro,

metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

10 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

15 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente
20 insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o
25 combinaciones de los mismos, con las siguientes salvedades:

(a) cuando X es O, R^2 es CH_3 y R^3 es H, entonces R^1 no es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, isobutilo, neopentilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, n-hexilo, fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metilciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-propenilo, 2-propynilo, 3-
5 metil-2-butenilo, 2-piperaziniletilo N-sustituido, norbornilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrofirilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-oxaciclopropilo, 2-oxaciclopenilo, 3-oxaciclopentilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-bromopropilo, 3-cloropropilo, o 4-bromobutilo;

(b) cuando X es O, R^1 es ciclopentilo, y R^2 es metilo, luego R^3 no es H,
10 acetilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-metiltiobencilo, 4-cianobencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 4-aminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2,4-diaminobencilo, 4-amino-3,5-dimetoxibencilo, 3-carboxibencilo, 3-metoxycarbonilbencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 4-metilsufonilbencilo, 2-nitrobencilo, 3-
15 nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 2-nitro-4-aminobencilo, 2-amino-4-nitrobencilo, morfolinoetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-(6-fluoroquinolil)metilo, 2-(7-cloroquinolil)metilo, 2-imidazoilmetilo, imidazoilmetilo sustituido;

(c) cuando X es O, R^1 es CH_3 , y R^3 es H, entonces R^2 no es metilo, etilo, o
20 butilo;

(d) cuando X es O y R^3 es H, entonces R^1 y R^2 no son ambos etilo o isobutilo; y

(e) cuando X es O, y R^1 y R^2 son ambos difluorometilo, entonces R^3 no es 4-aminobencilo, o 4-amino-3,5-dimetoxibencilo.

57. Un método de tratamiento de un paciente afectado por deficiencia en la memoria causada por una enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:

10

donde

X es O;

15

R¹ es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

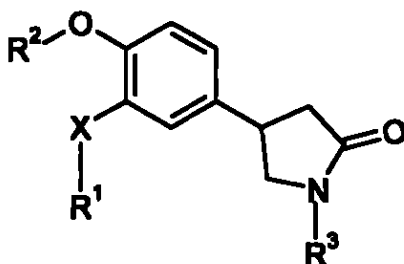
20

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

25

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,



arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno,

oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

10 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

15 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

20 arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

25 grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o

combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, o $-\text{CH}_2\text{CONHR}^5$;

5 R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

10 alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

15 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,

hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está

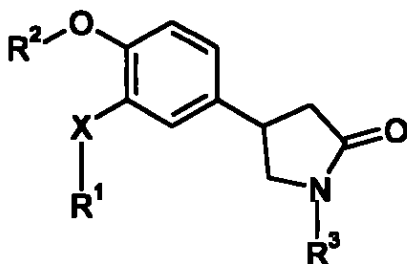
sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxio combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un N, O o S atom, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

58. Un método de tratamiento de un paciente afectado por deficiencia en la memoria provocada por un trastorno neurodegenerativo agudo que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



donde

X es O ;

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N , O , o S , que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino,

alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, (por ejemplo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, indanilo, y tetrahidronaftenilo), que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano,

trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos, R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos,

grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o

más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

5 alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono,

-C(O)R⁴, o -CH₂CONHR⁵;

R⁴ es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

10 alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C=C-,

15 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

R⁵ es H, alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-, alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos -CH₂CH₂- se reemplazan en cada caso con grupos -CH=CH- o -C≡C-,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

10 arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

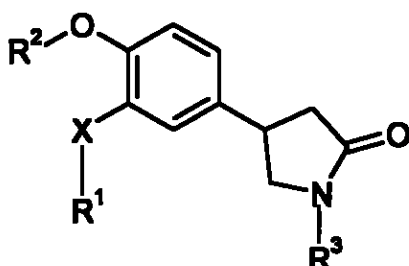
15 un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro,oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos.

20

25

59. Un método de tratamiento de un paciente afectado por una enfermedad alérgica o inflamatoria que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I:

5



donde

X es O;

15

R^1 es alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

20

alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que es insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono o combinaciones de los mismos,

25

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos,

arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo carbocíclico parcialmente insaturado con entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de los mismos,

arilalquenilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, donde la porción alquenilo tiene hasta 5 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos;

un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno,

oxo, ciano, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 R^2 es alquilo con entre 1 y 4 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno;

R^3 es H, alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

10 alquilo con entre 1 y 8 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

15 cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

20 arilalquilo con entre 7 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi o combinaciones de los mismos, grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino,

dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos,

alcoxialquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, $-C(O)R^4$, o $-CH_2CONHR^5$;

5 R^4 es alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

10 alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$,

cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

15 cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

20 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF_3 , OCF_3 , alquilo, hidroxí, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,

hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O, o S, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o combinaciones de los mismos; y

15 R^5 es H,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$,

alquilo con entre 1 y 12 átomos de carbono que está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, o combinaciones de los mismos donde optativamente uno o más grupos $-CH_2CH_2-$ se reemplazan en cada caso con grupos $-CH=CH-$ o $-C=C-$, cicloalquilo con entre 3 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilalquilo con entre 4 y 16 átomos de carbono que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, oxo, alquilo o combinaciones de los mismos,

5 arilo con entre 6 y 14 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos, arilalquilo con entre 8 y 16 átomos de carbono, que está insustituido o sustituido
10 una o más veces por halógeno, CF₃, OCF₃, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, acilamido y aciloxi o combinaciones de los mismos,

un grupo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente
15 insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es a N, O o S atom, que no está sustituido o está sustituido una o más veces por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, o combinaciones de los mismos, o un grupo alquilo heterocíclico, que es saturado, parcialmente saturado o totalmente
20 insaturado, con entre 5 y 10 átomos en el anillo en donde al menos un átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está insustituido o sustituido una o más veces en la porción heteroarilo por halógeno, arilo, alquilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o combinaciones de los mismos y/o sustituido en la porción alquilo por halógeno, oxo, ciano, o
25 combinaciones de los mismos,

con las siguientes salvedades:

- (a) cuando X es O, R² es CH₃ y R³ es H, entonces R¹ no es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, sec-butilo, n-butilo, isobutilo, neopentilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, n-hexilo, fenilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, metilciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, 2-propenilo, 2-propynilo, 3-metil-2-butenilo, 2-piperaziniletilo N-sustituido, norbornilo, 3-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrotienilo, 2-oxaciciclopropilo, 2-oxaciciclopentilo, 3-oxaciciclopentilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-bromopropilo, 3-cloropropilo, o 4-bromobutilo;
- (b) cuando X es O, R¹ es ciclopentilo, y R² es metilo, entonces R³ no es H, acetilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 4-metiltiobencilo, 4-cianobencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 4-aminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2,4-diaminobencilo, 4-amino-3,5-dimetoxibencilo, 3-carboxibencilo, 3-metoxycarbonilbencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 4-metilsufonilbencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 2-nitro-4-aminobencilo, 2-amino-4-nitrobencilo, morfolinoetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 4-(6-fluoroquinolil)metilo, 2-(7-cloroquinolil)metilo, 2-imidazoilmetilo, imidazoilmetilo sustituido;
- (c) cuando X es O, R¹ es CH₃, y R³ es H, entonces R² no es metilo, etilo, o butilo;
- (d) cuando X es O y R³ es H, entonces R¹ y R² no son ambos etilo o isobutilo; y
- (e) cuando X es O, y R¹ y R² son ambos difluorometilo, entonces R³ no es 4-aminobencilo, o 4-amino-3,5-dimetoxibencilo.

60. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto acorde con la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

61. Una composición acorde con la reivindicación 60, donde dicha composición contiene 0,01-1000 mg de dicho compuesto.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del agente MEMORY 3 WO	PARA ACCIÓN POSTERIOR		Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/1PEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/US02/32834	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 de Octubre de 2002 (16.10.2002)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16 de Octubre de 2001 (16.10.2001)	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K31/4015			
Solicitante: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.			
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2 Este INFORME consiste en un total de <u>2</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT) Estos anexos consisten en un total de <u> </u> hojas.			
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Base del informe II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
Fecha de presentación de la solicitud de examen 15 de Mayo de 2003 (15.05.2003)		Fecha de completamiento de este informe 22 de Agosto de 2003 (22.08.2003)	
Nombre y dirección de correo de la autoridad de Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80296 Munich Tel 49 89 2399 o Tx: 523638 Fax 49 89 2399 - 4465		Funcionario autorizado GELLIE B R Teléfono No. 49 89 2399 8012	

**Informe del Examen
Preliminar Internacional**

Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32834

I. Fundamento del Informe

El fundamento de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial.

No fue tema del Examen preliminar Internacional establecer si la invención tiene novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial para las reivindicaciones a las cuales no se les realizó la búsqueda. (Artículo 17(2) (a) o (3) y regla 66.1 (e) PCT; ver también el informe de la búsqueda internacional).

V. Afirmación razonada de la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial.

Hasta el punto de que el examen preliminar haya sido efectuado (ver el numeral III de arriba), se señala lo siguiente:

En vista de los documentos citados en el informe de la búsqueda internacional, se considera que la invención tal como ha sido definida, en por lo menos algunas de las reivindicaciones que han sido tema en el informe de la búsqueda internacional, no parecen cumplir con el criterio mencionado en el Artículo 33 (1) PCT, ej. no parecen ser novedosas y/o tener nivel inventivo (ver informe de la búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y así como las correspondientes reivindicaciones mencionadas como referencias).

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference MEMORY 3 WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 02/ 32834	International filing date (day/month/year) 16/10/2002	Priority date (day/month/year) 16/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4015		
Applicant MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15/05/2003	Date of completion of this report 22/08/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epma d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/32834

2

178

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De
LA AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

Para:
Heaney, Brion P.
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Blvd, Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PCT
OPINION ESCRITA
(PCT Regla 66)

Fecha de Correo
(día/mes/año) 5 de Junio de 2003

Archivo de referencia del solicitante o del agente MEMORY 3 WO	FECHA DE RESPUESTA dos (2) meses contados a partir de la fecha de correo arriba citada
---	---

Solicitud internacional No. PCT/US02/32834	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 16 de Octubre de 2002 (16.10.2002)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16 de Octubre de 2001 (16.10.2001)
---	--	--

Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP
A61K31/4015

Solicitante:
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.

- 1 Este es el primer (primero, etc.) redactado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.
- 2 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:
 - I ☒ Base del informe
 - II ☐ Prioridad
 - III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial
 - IV ☐ Carencia de unidad de la invención
 - V ☒ Declaración razonada según la regla 66.2(a)(ii) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
 - VI ☐ Ciertos documentos citados
 - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
- 3 Se invita aquí al solicitante para que de respuesta a este informe.

Cuándo? Ver arriba el tiempo límite indicado
Cómo? Entregando respuesta al informe, adjuntando, cuando sea apropiado, correcciones de acuerdo con la regla 66.3 en el formato y el idioma de las modificaciones, ver regla 66.6 y 66.8.
También Para otra oportunidad presentar correcciones, ver regla 66.4
Es obligación del examinador considerar correcciones y/o argumentos, ver regla 66.4 bis
Para una comunicación informal con el examinador, ver regla 66.6
Si no se presenta respuesta, el reporte de Examen Preliminar Internacional se establecerá con base en este informe.
- 4 La fecha final por la cual el informe del examen preliminar deberá establecerse, de acuerdo a la regla 69.2 es:
16 de Febrero de 2004 (16.02.2004)

Nombre y dirección de correo del IPEA Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. No. 49 89 2399-0 Tx: 523658 epmu d Fax No. 49 89 2399-4485	Funcionario autorizado Examinador Oficina de formalidades Teléfono No. 49 89 2399 2828
--	---

Opinión Escrita**Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32834**

I. Fundamento del Informe

El fundamento de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presentó originalmente.

III. No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial.

No fue tema del Examen preliminar Internacional establecer si la invención tiene novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial para las reivindicaciones a las cuales no se les realizó la búsqueda. (Artículo 17(2) (a) o (3) y regla 66.1 (e) PCT; ver también el informe de la búsqueda internacional).

V. Afirmación razonada de la Regla 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial.

1. Hasta el punto de que el examen preliminar haya sido efectuado (ver el numeral III de arriba), se señala lo siguiente:

2. En vista de los documentos citados en el informe de la búsqueda internacional, se considera que la invención tal como ha sido definida, en por lo menos algunas de las reivindicaciones que han sido tema en el informe de la búsqueda internacional, no parecen cumplir con el criterio mencionado en el Artículo 33 (1) PCT, ej. no parecen ser novedosas y/o tener nivel inventivo (ver informe de la búsqueda internacional, en particular los documentos citados con X y/o Y así como las correspondientes reivindicaciones mencionadas como referencias).

3. Si se presentan modificaciones, el solicitante debe cumplir con los requerimientos de la Regla 66.8 del PCT e indicar el fundamento de dichas modificaciones en los documentos de la solicitud como se presentó originalmente (Artículo 34 (2) (b) PCT), de lo contrario estas modificaciones podrán no tenerse en cuenta para el establecimiento del informe del examen preliminar internacional. Se llama la atención al solicitante al hecho de que si la solicitud contiene muchas reivindicaciones independientes que no son necesarias, no se efectuará el examen a ninguna de las reivindicaciones.

Nota: Si el solicitante decide solicitar un examen de fondo detallado, normalmente, se establecerá directamente un informe del examen preliminar internacional. El examinador podrá sacar una segunda opinión escrita, lo que se presenta rara vez, si dicha opinión se solicita explícitamente.

PATENT COOPERATION TREATY

181

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT IN 10 2003

To:

Heaney, Brion P.
MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Blvd, Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

RESP. TO OPINION DUE(F): 8/5/03
W/CALL-UP: 7/5/03

Date of mailing
(day/month/year)

05/06/2003

Applicant's or agent's file reference

MEMORY 3 WO ✓

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/US 02/ 32834 ✓

International filing date (day/month/year)

16/10/2002

Priority date (day/month/year)

16/10/2001

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

A61K31/4015

Applicant

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 16/02/2004

Name and mailing address of the (PEA/

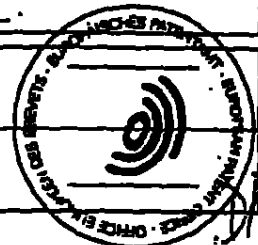


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 apmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 3828



6/10/03

WRITTEN OPINION

International application No PCT/US 02/32834

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE
UN CAMBIO.(PCT regla 92 bis.1 e instrucciones
Administrativas, Sección 422)

Para:
LEBOVITZ, Richard, M
Millen, White, Zelano & Branigan,
P.C. Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400, Arlington, VA 22201
Estados Unidos de América

Fecha de correo (día/mes/año)
6 de Enero de 2004 (06.01.2004)

Referencia del solicitante
o del agente
MEMORY 3 WO

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud internacional
PCT/US2002/032834

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
16 de Octubre de 2002 (16.10.2002)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☒ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección

KEUSTER, Erik
3 Haines Ct.
Franklin, NJ 07416
Estados Unidos de America

Estado de Nacionalidad

US

Estado de Residencia

US

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha
sido registrado en:

☐ La persona ☒ El nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección

KUESTER, Erik
3 Haines Ct.
Franklin, NJ 07416
Estados Unidos de America

Estado de Nacionalidad

US

Estado de Residencia

US

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☒ La oficina receptora ☐ Las concernientes oficinas designadas
☐ La autoridad de búsqueda internacional ☒ Las concernientes oficinas elegidas
☒ La autoridad del examen preliminar internacional ☐ otro

La Oficina Internacional WIPO

34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Fax No. (41-22) 338.89.85

Funcionario Autorizado:

Abderrezak SMAHI
Telefono No. (41-22) 3389482

PATENT COOPERATION TREATY

184

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LEBOVITZ, Richard, M.
Millen, White, Zelano & Branigan,
P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, VA 22201
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 06 January 2004 (06.01.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference MEMORY 3 WO	
International application No. PCT/US2002/032834	International filing date (day/month/year) 16 October 2002 (16.10.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address KEUSTER, Erik 3 Haines Ct. Franklin, NJ 07416 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address KUESTER, Erik 3 Haines Ct. Franklin, NJ 07416 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.85	Authorized officer Abderrezak SMAHI Telephone No. (41-22) 338 8021
--	--

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD		
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable *Gerardo Nava*

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
MARGARITA CASTELLANOS A.
Apoderado
MENORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

Oficio N°

05540

ASUNTO:	Radicación N°	04-34582
	Solicitud internacional	PCT/US2002/32834
	Fecha inicio fase nacional	16/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 : JUN 2004.