

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-165814-00000-0000

Fecha: 2012-09-24 16:46:32
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 194

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "HETEROARIL-CICLOHEXIL-
TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. 24 SEP 2012

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-165814- -00000-0000 Fecha: 2012-09-24 16:46:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 194
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/056071	Fecha 18/04/11
Publicación Internacional No.		WO 2011/131596 A1	Fecha 27/10/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S)	☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria	
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE SUÍZA
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DOLENTE		Cosimo	Italia
2. SCHNIDER		Patrick	Suiza
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Suiza		Allschwil	Spitzwaldstrasse 143e, CH-4123 Allschwil, Suiza.
		Bottmingen	Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen, Suiza.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74)	☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO	
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Oficina Europea de Patentes		EP	10160643.2	10/04/21
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0082894	Fecha 14-08-2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 153		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 22		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA

Antecedentes de la invención

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

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

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

En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulator y su efecto se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner y col., Eur. J. Neurosci. 15, 384-8, 2002, "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to

- 2 -

modulate stress-coping strategies in rats”). Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden disparar una depresión y ansiedad importantes (Kendler y col., Arch. Gen. Psychiatry 60, 789-96, 2003, “Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety”) y que los dos tienen una co-morbilidad muy elevada, en la que la ansiedad suele preceder a una depresión importante (Regier y col., Br. J. Psychiatry, supl. 24-8, 1998, “Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders”). El receptor de la V1a se expresa ampliamente en el cerebro y en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones “knock-out” de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky y col., Neuropsychopharmacology 29, 483-93, 2004, “Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice”). La regulación decreciente del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo produce también una reducción del comportamiento ansioso (Landgraf y col., Regul. Pept. 59, 229-39, 1995, “V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats”). La vasopresina o el receptor de la V1a intervienen también en otros trastornos neuropsicológicos: los estudios genéticos recientes han asociado el polimorfismo de secuencia del promotor del receptor de la V1a humana con los trastornos del espectro autista (Yirmiya y col., 11, 488-94, 2006, “Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills”), se ha constatado que la administración intranasal de la vasopresina influye en la agresión de machos humanos (Thompson y col., Psychoneuroendocrinology 29, 35-48, 2004, “The effects of vasopres-

sin on human facial responses related to social communication”) y se ha comprobado que los niveles de vasopresina son elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind y col., *Biol. Psychiatry* 22, 453-62, 1987, “Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients”) y en pacientes que
 5 sufren un trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus y col., *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 9-20, 1992, “Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder”).

El receptor de la V1a media también en los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro regulando desde una posición central la presión sanguínea y las pulsaciones del corazón en el núcleo del tracto solitario (Michellini y
 10 Morris, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 897, 198-211, 1999, “Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise”). En la periferia, este receptor induce la contracción de la musculatura lisa vascular y la inhibición crónica del receptor de la V1a mejora los parámetros hemodinámicos en las ratas que sufren
 15 infarto de miocardio (Van Kerckhoven y col., *Eur. J. Pharmacol.* 449, 135-41, 2002, “Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats”). Por consiguiente, se espera que sean ventajosos los antagonistas de la V1a, que tienen una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

20 Se ha demostrado en un estudio clínico que un antagonista del receptor de la vasopresina V1a es eficaz para reducir la dismenorrea (Brouard y col., *Bjog.* 107, 614-9, 2000, “Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea”). Los antagonistas del receptor de la V1a se han empleado también para el tratamiento de la disfunción sexual femenina (Aughton y col., *Br. J. Pharmacol.* doi:10.1038/bjp.2008.253, 2008,
 25 “Pharmacological profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro”). En un estudio reciente se ha sugerido que los receptores de la V1a desempeñan un papel terapéutico tanto en la disfunción

- 5 -

del receptor de la V1a, porque se espera que la selectividad aporte un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados, producidos fuera de la diana, como los que ya se han mencionado antes.

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

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

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

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo que es lineal o ramificado, que tiene una ramificación simple o múltiple, dicho grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (iso-butilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo) y similares. Los grupos alquilo especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son más especiales el metilo, etilo e isopropilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares. Los grupos alcoxi especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. El más preferido es el metoxi.

El término “anillo heteroarilo de 6 eslabones”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo aromático monocíclico, que contiene un solo anillo de 6 eslabones y contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, elegidos con independencia entre O, S y N. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones tienen 1 ó 2 N.

- 5 Los ejemplos incluyen al piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo y similares. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones son el piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Los anillos “heteroarilo de 6 eslabones” específicos están unidos a través de un átomo de carbono al resto ciclohexilo. Los ejemplos son el piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 10 piridazin-2-ilo y piridazin-3-ilo.

El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado de 3 a 8 eslabones, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Son especialmente preferidos los grupos cicloalquilo que tienen 3, 4, 5 ó 6 eslabones en el anillo carbonado. Es específico el ciclobutilo.

- 15 El término “heterociclilo” indica un anillo heterocíclico de 3 a 7 eslabones, que contiene por lo menos un heteroátomo, por ejemplo N, O o S, el número de átomos de N es de 0, 1, 2 ó 3 y el número de átomos de O y S es en cada caso de 0, 1 ó 2. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen al pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirilo, azetidini- 20 lo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y similares.

El término “ciano” indica un grupo -CN .

El término “hidroxi” indica un grupo -OH .

El término “oxo” indica un grupo -O- .

- 25 El término “Boc” indica un grupo $\text{-C(O)OC(CH}_3)_3$.

El término “ S(O)_2 -alquilo C_{1-6} ” indica un “alquilo C_{1-6} ” ya definido antes, unido mediante un grupo -S(O)_2 .

- 7 -

El término "C(O)-alquilo C₁₋₆" indica un "alquilo C₁₋₆" ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)-.

El término "C(O)O-alquilo C₁₋₆" indica un "alquilo C₁₋₆" ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)O-.

5 El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, indica un cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) o bromo (Br). Los halógenos específicos son el F y el Cl, en especial el Cl.

El término "halógeno-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos, con preferen-
10 cia por flúor (es decir, fluor-alquilo C₁₋₆), por ejemplo los grupos siguientes: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CHF₂CF₂ y similares. Es especial el CF₃.

El término "hidroxi-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más hidroxilo, por ejemplo los grupos siguientes: -CH₂OH, -CH₂CH₂OH y similares. Es especial el -CH₂CH₂OH.

15 El término "halógeno-alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, sustituido por uno o varios halógenos, ya definidos antes, en especial el F (es decir, fluor-alcoxi C₁₋₆), por ejemplo el grupo siguientes: CF₃-CH₂-O-.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica las sales idóneas
20 para el contacto con los tejidos de humanos y de animales sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas ni otros perjuicios similares. Los ejemplos de sales apropiadas de ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitarse a ellas, las sales del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico,
25 ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido trifluoracético y similares. Son especiales el ácido clorhídrico y el ácido fórmico. Las "sales farmacéuticamente aceptables" específicas son el monoclóridato, el diclorhidrato y el formiato.

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

5 El término “composición farmacéutica” abarca un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Abarca en especial un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo
10 opcional que contiene ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación, formación de complejos o de agregados de dos o más ingredientes o de la disociación de dos o más ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de dos o más ingredientes.

El término “inhibidor” indica un compuesto que compite con, reduce o impide la unión de un ligando concreto con un receptor particular o que reduce o
15 impide la inhibición de una función de una proteína concreta.

El término “concentración inhibidora semimáxima” (IC_{50}) indica la concentración de un compuesto concreto que se requiere para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico “in vitro”. Los valores IC_{50} pueden convertirse en
20 valores logarítmicos pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta. El valor IC_{50} no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, es decir, de las concentraciones empleadas. El valor IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099,
25 1973). El término “constante de inhibición” (K_i) indica la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto sobre un receptor. Se mide realizando ensayos de inhibición de fijación y es igual a la concentración, en la que un inhibidor concreto ocuparía el 50 % del receptor si no estuviera presente ningún ligando competidor

- 9 -

(es decir, radioligando). Los valores K_i pueden convertirse en valores logarítmicos pK_i ($-\log K_i$), en este caso los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta.

El término “definido aquí” o “descrito aquí” referido a una variable incorpora por referencia la definición más amplia de la variable y también las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” referidos a una reacción química indican la adición o el mezclado de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se da por supuesto que la reacción, que produce el producto indicado y/o deseado, no necesariamente lo produce directamente por la combinación de los dos reactivos que se emplean inicialmente, es decir, pueden haber uno o más compuestos intermedios que se tienen que producir en la mezcla, después de los cuales tiene lugar finalmente la formación del producto indicado y/o deseado.

El término “aromático” indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía técnica, en especial en el manual IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” indica cualquier ingrediente que no tenga actividad terapéutica y que sea no tóxico, por ejemplo un desintegrante, ligante, carga de relleno, disolvente, tampón, agente tónico, estabilizador, antioxidante, tensioactivo o lubricante, que se emplean para formular los productos farmacéuticos.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

En la siguiente tabla se recoge una enumeración de abreviaturas empleadas en este documento.

- 10 -

(BOC) ₂ O	pirocarbonato de di-tert-butilo
(COCl) ₂	(di)cloruro de oxalilo
AcOH	ácido acético
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
((CH ₃) ₃ CCO) ₂ O	anhídrido trimetilacético
CuCl	cloruro de cobre (I)
DMF	dimetilformamida
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
(dppf)/PdCl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II)
EDTA	etilenodiaminotetraacetato
EtN ₃	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HEPES	ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico
HF-piridina	fluorhidrato de piridina
H ₂ O	agua
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico.
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
KHF ₂	bifluoruro potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
reactivo de Lawesson	2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
MeOH	metanol
EM	espectroscopía de masas
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico

NaNO ₂	nitrito sódico
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
PdCl ₂	dicloruro de paladio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(PPh) ₃	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PtO ₂	óxido de platino
(PPh) ₃	trifenilfosfina
RNA	ácido ribonucleico
RT, t.amb.	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
t-BuOK	tert-butóxido potásico
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroximetil)-aminometano
ZnBr ₂	bromuro de cinc

Tabla 1: abreviaturas

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

La presente invención se describe con referencia a sus formas específicas de ejecución, pero se da por supuesto para los expertos que se pueden introducir cambios y se pueden sustituir elementos por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden introducirse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, un planteamiento de cuestión, un proceso, un paso o varios pasos de un proceso concretos, al espíritu

- 12 -

y alcance objetivos de la presente invención. Se da por supuesto que dichas modificaciones están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las formas de ejecución individuales pueden combinarse entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las mezclas de los mismos. Podrán estar presentes centros asimétricos adicionales, en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes existentes en la molécula.

10 Cada centro asimétrico producirá con independencia dos isómeros ópticos y se da por supuesto que todos los isómeros ópticos y todos los diastereómeros posibles de las mezclas y de los compuestos puros o parcialmente purificados están también incluidos dentro de esta invención. La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de

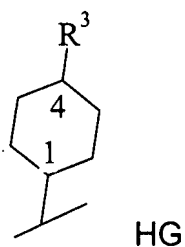
15 estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden realizarse por métodos ya conocidos de la técnica modificando de forma adecuada la metodología aquí descrita. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un cen-

20 tro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla

25 de diastereómeros, y posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, como son la cristalización fraccionada o la cromatografía.

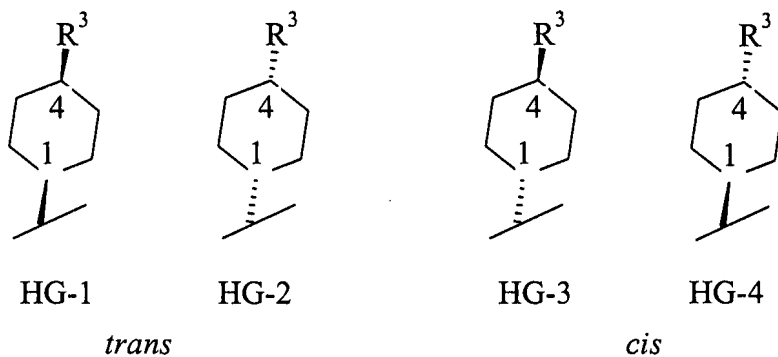
Esto se aplica en particular al grupo de cabeza (HG) heteroarilo de los compuestos de la fórmula I, a saber:

- 13 -



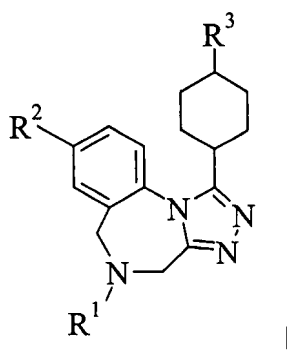
- en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R^3 podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

En particular, estos grupos de cabeza HG son:



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

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



en la que

R^1 se elige entre el grupo formado por:

- i) H,

- 14 -

- ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
- 5 iii) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
- iv) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
- 10 v) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ;
- vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, al-
- 15 quilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;
- vii) $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en el que
- q es el número 0 ó 1,
- R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , o R^i y R^{ii} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo
- 20 está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,
- viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en el que
- r es el número 1, 2 ó 3,
- R^{iii} y R^{iv} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , o R^{iii} y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están uni-
- 25

- 15 -

dos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y

ix) $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^{\text{v}}\text{R}^{\text{vi}}$, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

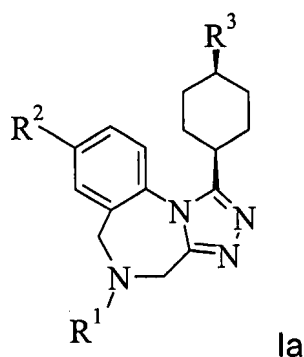
R^v y R^{vi} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

15 R² es halógeno; y

R³ es un anillo heteroarilo de 6 eslabones, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula Ia,



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados aquí definidos.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por:

- i) H,
- 5 ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C_{1-6} ,
- iii) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir,
- iv) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH,
- v) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir;
- 10 vi) cicloalquilo sin sustituir,
- vii) $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en el que q es el número 0,
 R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} ,
- viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en el que r es el número 2,
 15 R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , y
- ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, en el que s es el número 1,
 R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por

- i) H,
- ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C_{1-6} , y
- 25 iii) cicloalquilo sin sustituir.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 se elige entre el grupo formado por H, metilo, etilo, isopropilo, 2,2-difluor-etilo, 2-metoxi-etilo y ciclobutilo.

- 17 -

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por Boc, H, metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, 2,2-difluoretilo, 2-metoxietilo, 2-metilaminoetilo, 1-oxo-etilo, 1-oxo-2-hidroxi-etilo, 1-oxo-2-dimetilamino-etilo, metilsulfonilo y N,N-
5 dimetisulfonamidilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es Boc.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es H.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es metilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es isopropilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es cicloalquilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es ciclobutilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -alquilo C₁₋₆, sustituido por 2 halógenos.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es 2,2-difluoretilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es -alquilo C₁₋₆, sustituido por alcoxi C₁₋₆.

- 18 -

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 2-metoxietilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en la que r es el número 2, y R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 2-metilamino-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 1-oxo-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 1-oxo-2-hidroxi-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, en la que s es el número 1, y R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es 1-oxo-2-dimetil-amino-etilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es metilsulfonilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en la que q es el número 0, y R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

- 19 -

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es N,N-dimetil-sulfonamidilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es cloro.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^2 es flúor.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por

- 10 i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,
ii) pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} ,
iii) piridazinilo sin sustituir y
iv) pirimidinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} .

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es
i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alquilo C_{1-6} , o
ii) pirazinilo sin sustituir.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes

elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-2-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-metil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-etil-piridin-2-ilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-isopropil-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-metoxi-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3-cloro-piridin-2-ilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-cloro-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 6-fluor-piridin-2-ilo.

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 5-fluor-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 4-cloro-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3-fluor-piridin-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es 3,5-difluor-piridin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-3-ilo.

- 21 -

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es 2-cloro-piridin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} .

5 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es 6-metil-pirazin-2-ilo.

10 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es -metil-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es piridazinilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es piridazin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es pirimidinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} .

20 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es pirimidin-2-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 es 2-metil-pirimidin-4-ilo.

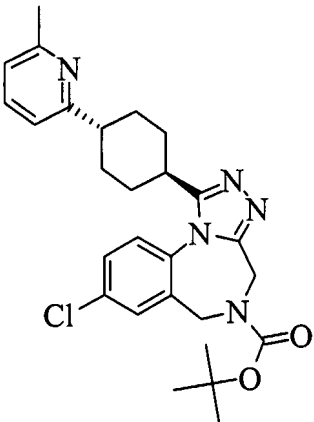
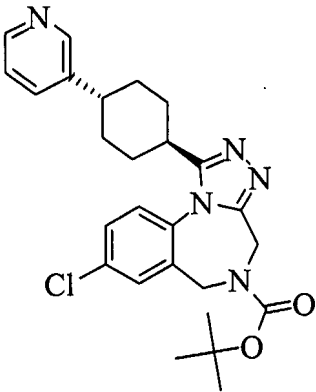
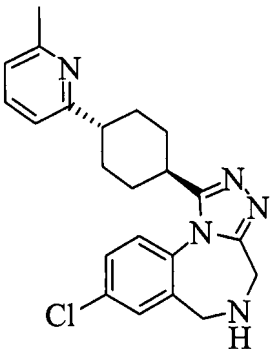
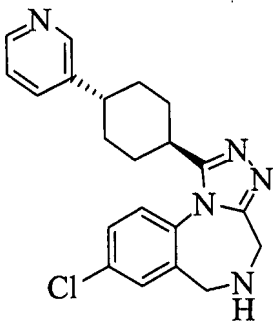
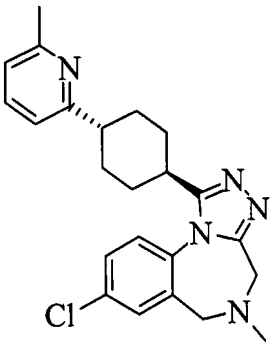
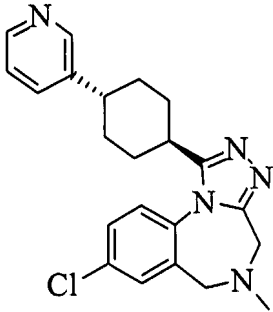
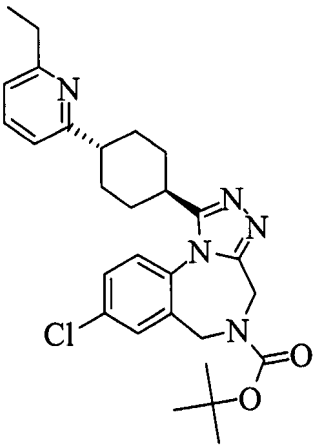
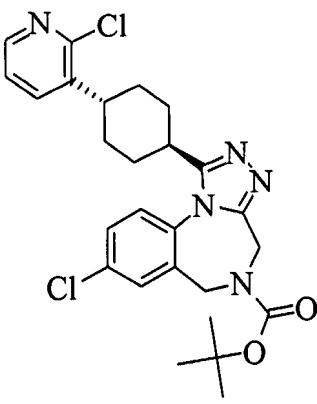
Cierta forma de ejecución de la invención proporciona compuestos de la fórmula I, en la que R^3 se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-etil-piridin-2-ilo, 6-isopropil-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-

cloro-piridin-2-ilo, 6-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-fluor-piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo y piridazin-3-ilo.

5 En la parte experimental se describen compuestos de la invención que se recogen en la tabla siguiente.

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
1		45	
2	ClH ClH	46	
3		47	

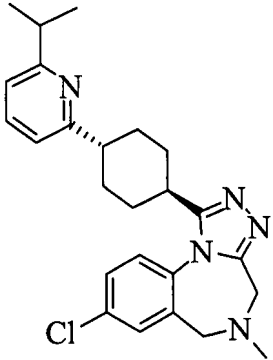
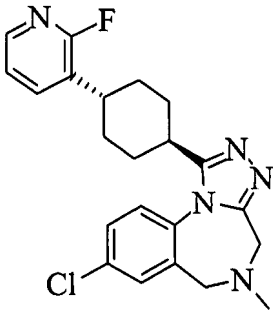
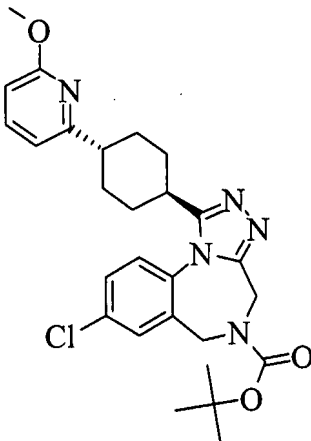
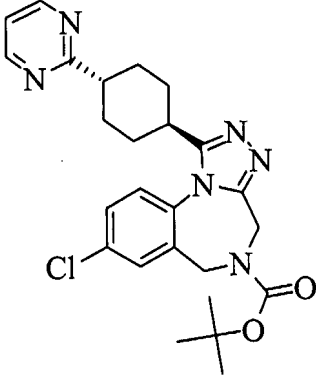
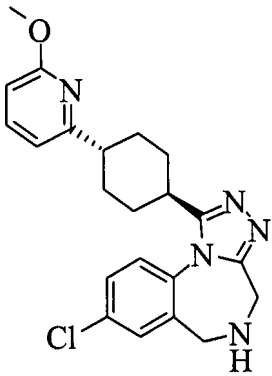
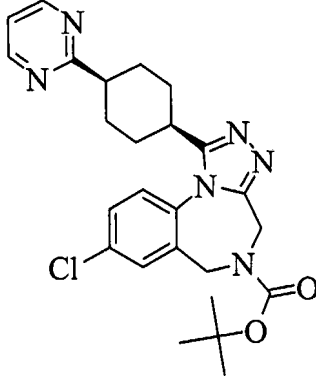
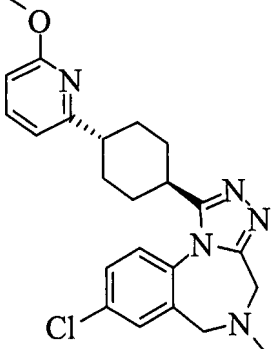
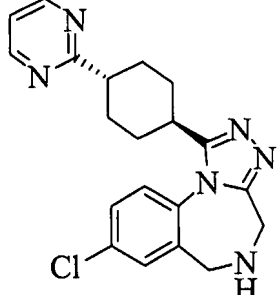
- 23 -

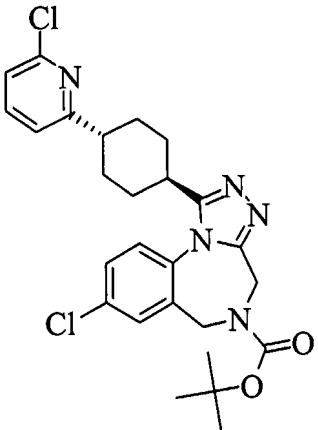
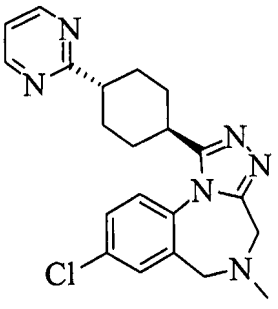
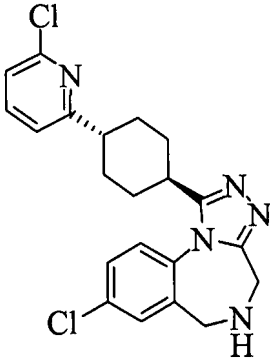
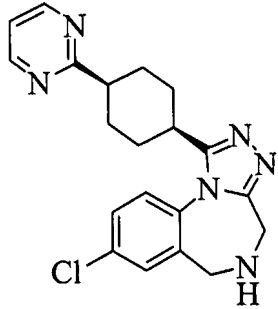
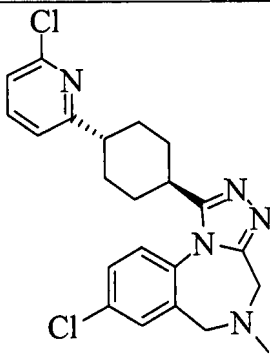
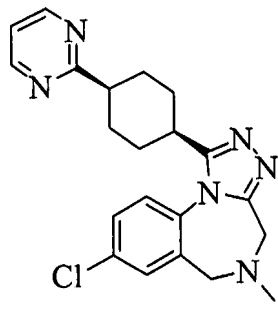
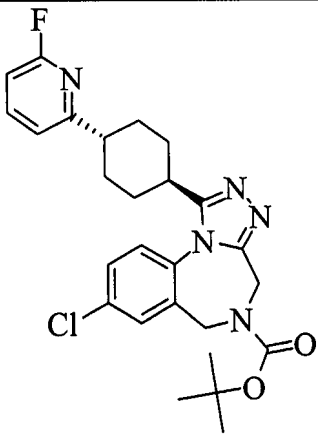
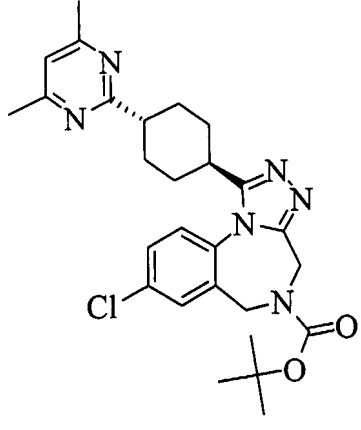
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
4		48	
5		49	
6		50	
7		51	

- 24 -

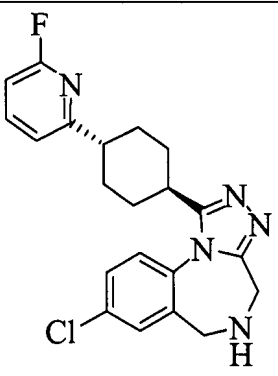
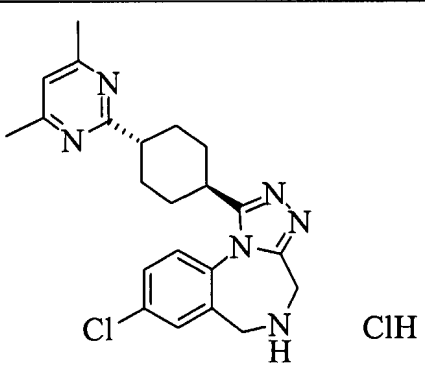
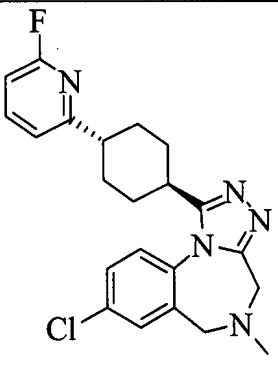
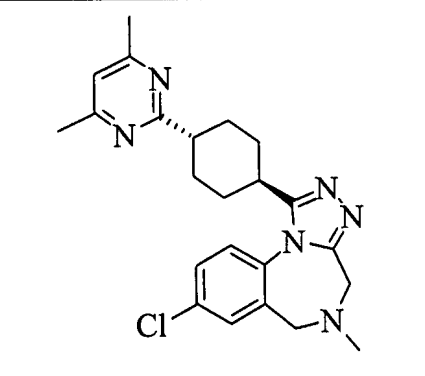
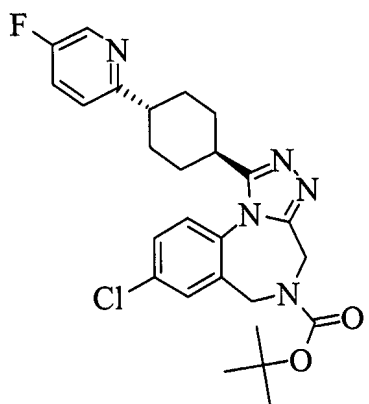
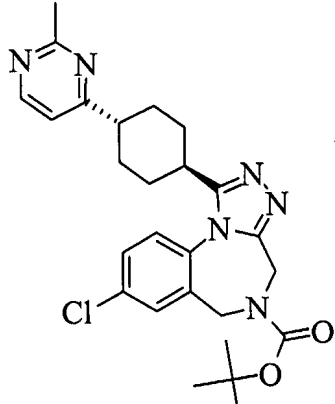
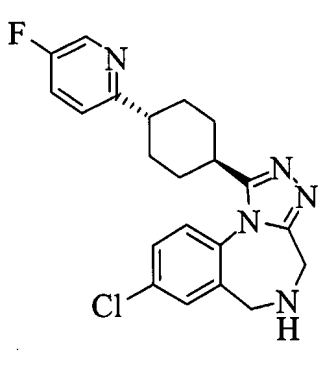
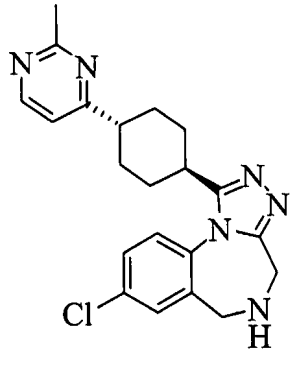
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
8		52	
9		53	
10		54	
11		55	

- 25 -

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
12		56	
13		57	
14		58	
15		59	

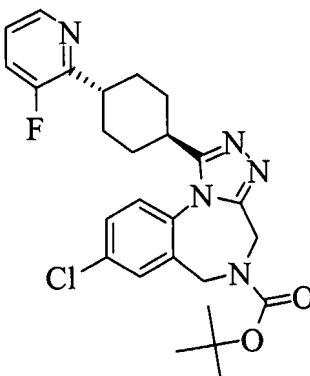
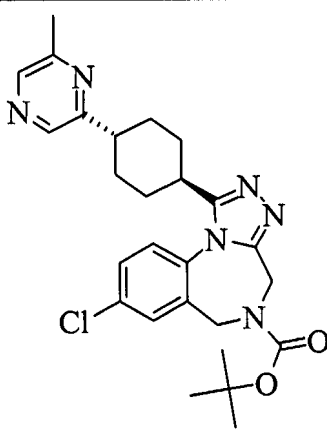
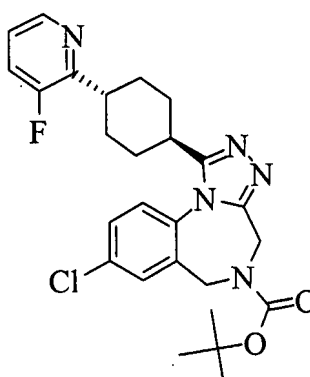
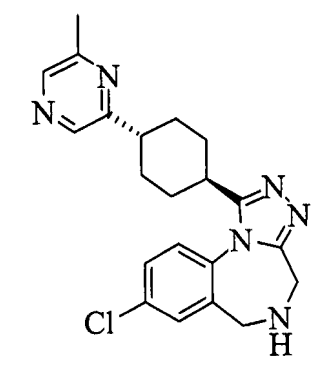
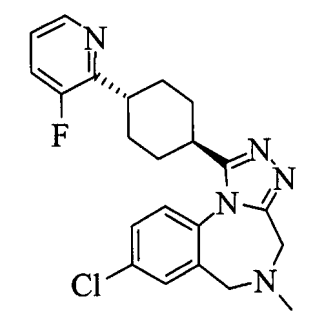
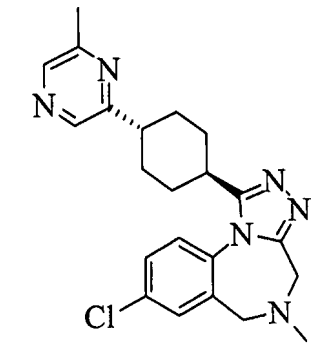
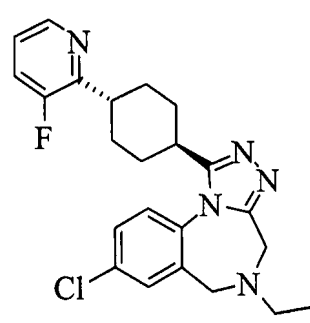
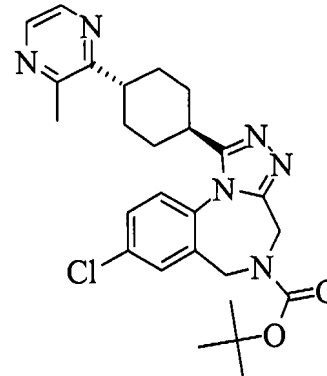
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
16		60	
17		61	
18		62	
19		63	

- 27 -

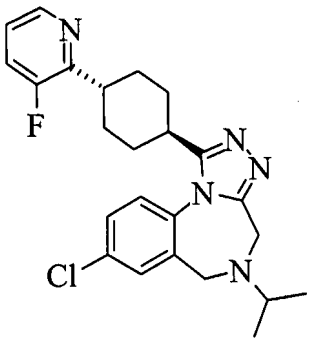
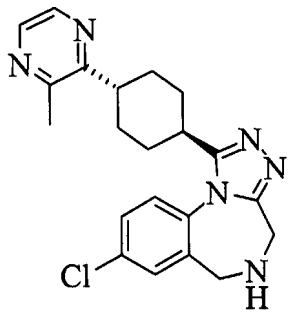
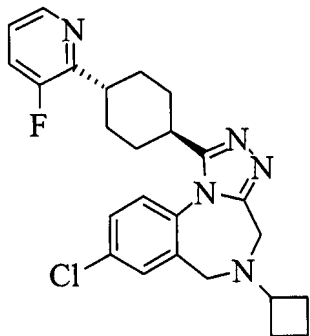
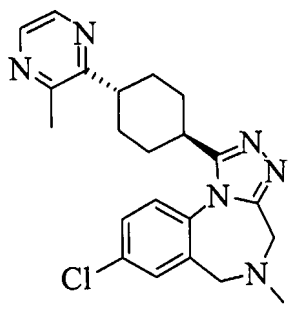
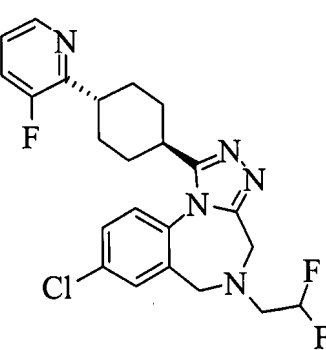
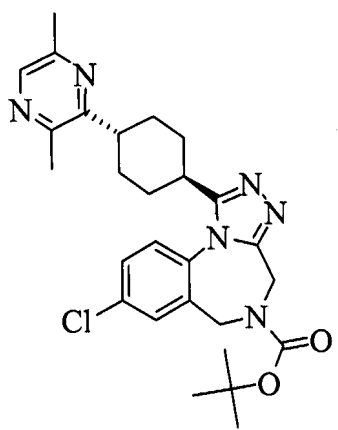
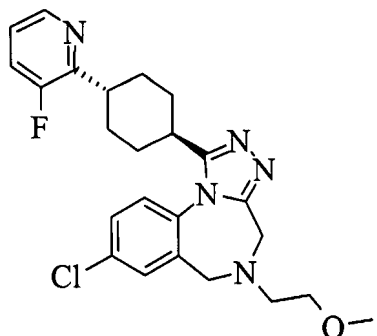
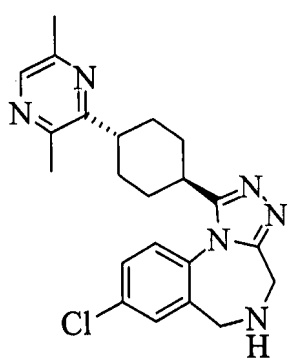
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
20		64	
21		65	
22		66	
23		67	

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
24		68	
25		69	
26		70	
27		71	

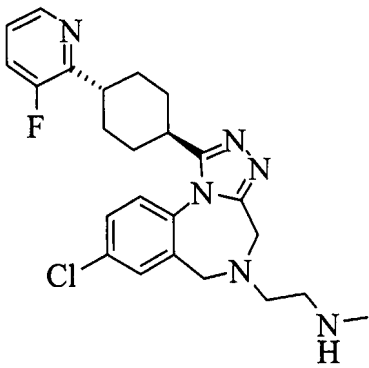
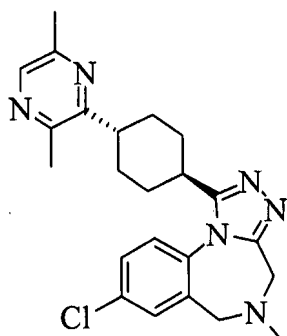
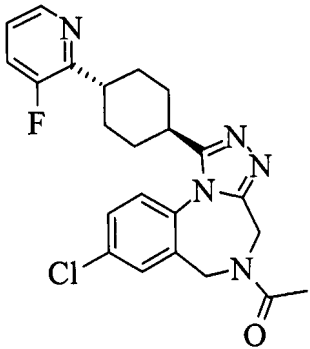
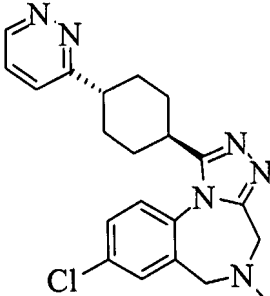
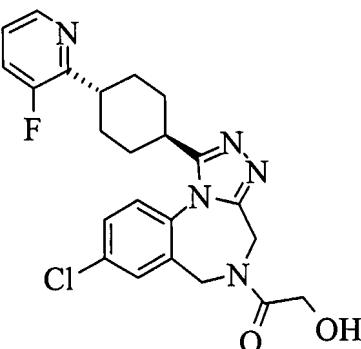
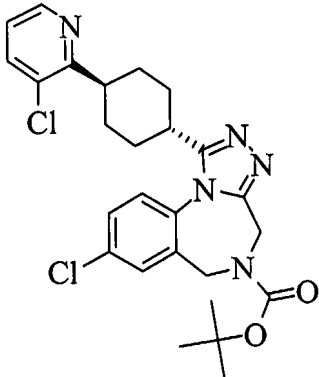
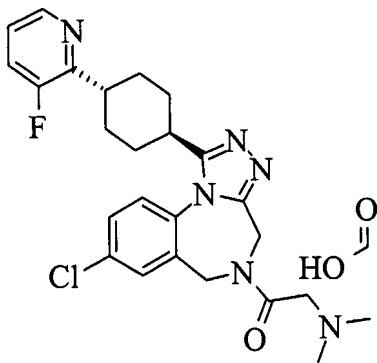
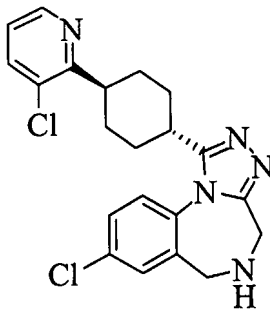
- 29 -

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
28		72	
29		73	
30		74	
31		75	

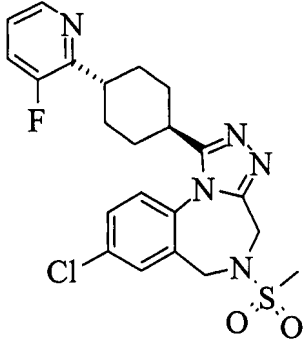
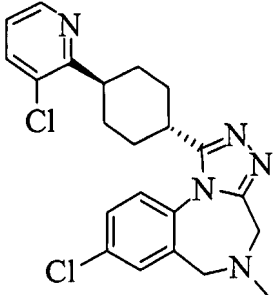
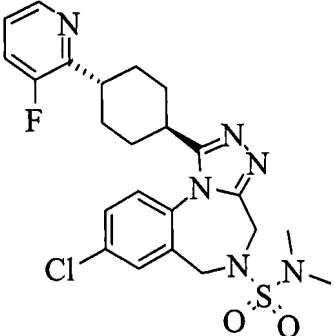
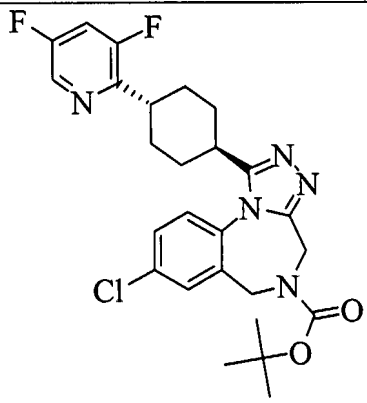
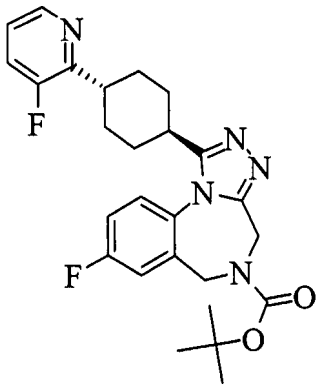
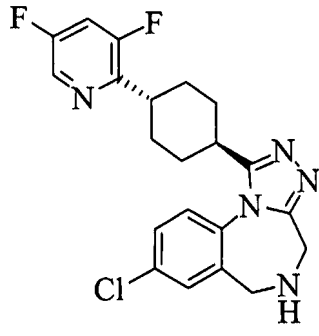
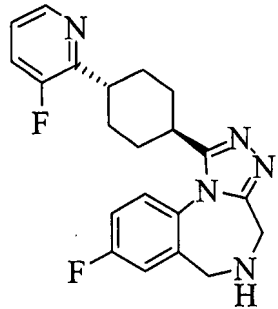
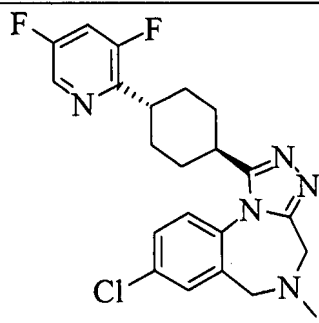
- 30 -

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
32		76	
33		77	
34		78	
35		79	 ClH

- 31 -

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
36		80	
37		81	
38		82	
39		83	

- 32 -

ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
40		84	
41		85	
42		86	
43		87	

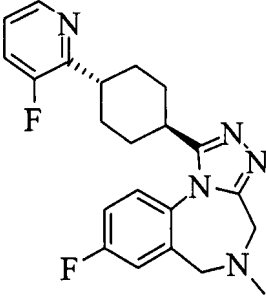
ejemplo	estructura	ejemplo	estructura
44			

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

Los compuestos específicos de la invención se describen en los ejemplos. Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

- 5
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10
- benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15
- 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etanona,
1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-hidroxietanona,
1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-
- 20
- benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-(dimetilamino)etanona, formiato,

- 34 -

- 2-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-metiletanamina,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 10 tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
cis-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,

- 35 -

- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 10 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-sulfonamida,
- 15 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 20 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 25 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 36 -

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

- 37 -

- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-((1R,4S)-4-(3-fluor-piridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]tri-azolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-
- 10 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-etil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- 15 trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 20 tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 39 -

- trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 5 trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
- trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-4H-
- 10 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo y
- trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos elegidos entre el grupo formado por:
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 25 benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 40 -

- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 10 trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 20 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 41 -

- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-
- 20 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-etil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

- 42 -

- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 5 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- 2-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
- 10 a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-metiletanamina,
- 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etanona,
- 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-hidroxietanona,
- 15 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-(dimetilamino)etanona,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-
- 20 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-sulfonamida,
- trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo-[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,

- 43 -

- cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 15 trans-8-cloro-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo-[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-
- 20 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 44 -

- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 10 tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepina,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 45 -

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

trans-8-cloro-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,

5 trans-8-cloro-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

trans-8-cloro-5-metil-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere compuestos elegidos entre el grupo formado por:

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

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

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

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

- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 10 trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 15 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- 20 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a compuestos elegidos entre el grupo formado por:

- 47 -

- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno + 2 HCl,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 10 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-
- 20 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 25 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina y

- 48 -

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

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

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

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

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

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

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

- 49 -

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

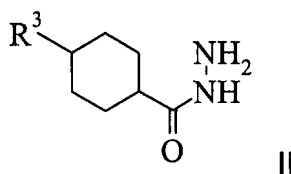
Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo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

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

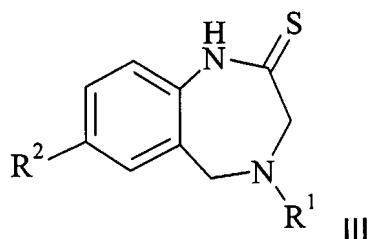
Cierta forma de ejecución de la invención es un método de tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos,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

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

- 50 -

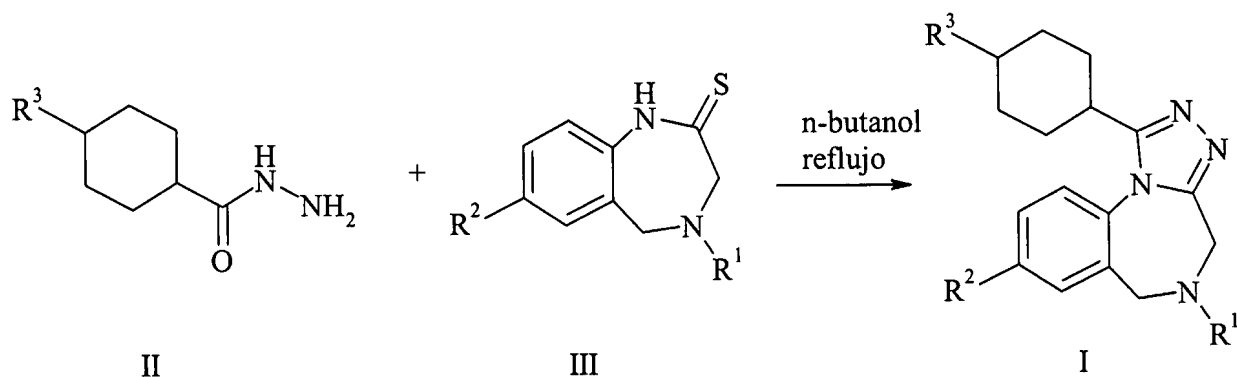


con un compuesto de la fórmula III



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

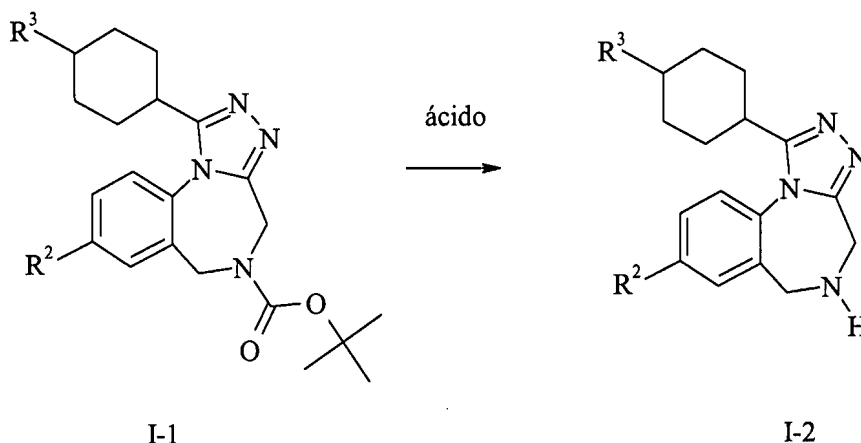
Los procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a G.



Esquema 1: esquema general A

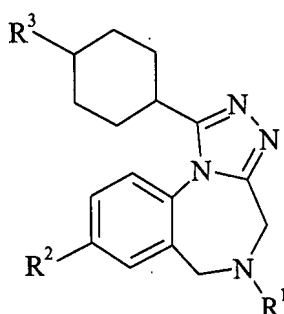
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por condensación térmica de una hidrazida de la fórmula II y una tiolactama de la fórmula III. La síntesis de los compuestos de la fórmula II se describe en los siguientes esquemas generales D-G. Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse con arreglo a los procedimientos descritos en el siguiente esquema general C. El esquema general A se ilustra a continuación con mayor detalle mediante el procedimiento general X.

- 51 -



1) $R'R''C(=O)$,
disolvente
2) agente reductor

o
 R^1-LG , base, disolvente
o
 $R''C(=O)OH$, reactivo
de condensación,
disolvente



$R' = H$, alquilo Ca
opcionalmente sustituido
 $R'' =$ alquilo Cb
opcionalmente sustituido o
 R' y R'' juntos forman un
cicloalquilo opcionalmente
sustituido,
y $a + b$ son ≤ 51 .

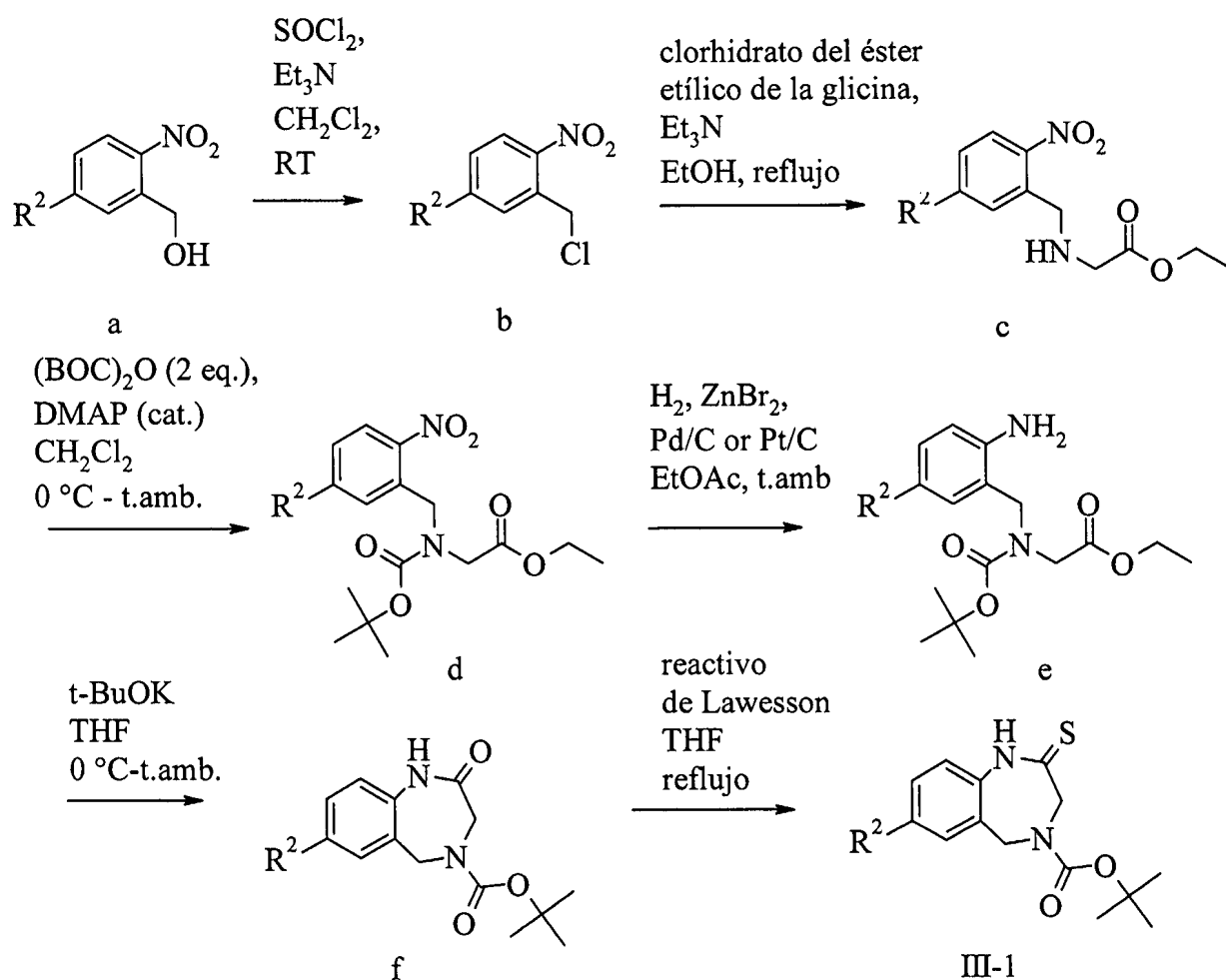
I

Esquema 2: esquema general B

Los compuestos de la fórmula I, en los que R^1 es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-2 (compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es H) con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula I-2 con una base inorgánica por ejemplo una sal carbonato, o una base orgánica por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R^1-LG (en el que LG es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a los métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula I-2 con una cetona o aldehído y un agente reductor apropiado, por ejemplo un derivado borhidruro del tipo borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula I-2 pueden obtenerse eliminando el sustit-

- 52 -

yente R^1 de un compuesto de la fórmula I aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula I-2 se obtiene de modo conveniente en forma de sal o de base libre después de la separación acuosa básica por tratamiento de los compuestos de la fórmula I-1 (compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es tert-butoxi-carbonilo) con un ácido, en un disolvente apropiado, por ejemplo el ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general B se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales XI y XII.



10

Esquema 3: esquema general C

Una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R^1 es tert-butoxicarbonilo) puede obtenerse del modo siguiente: puede realizarse la transformación de un alcohol 2-nitrobencílico de la fórmula en un cloruro de

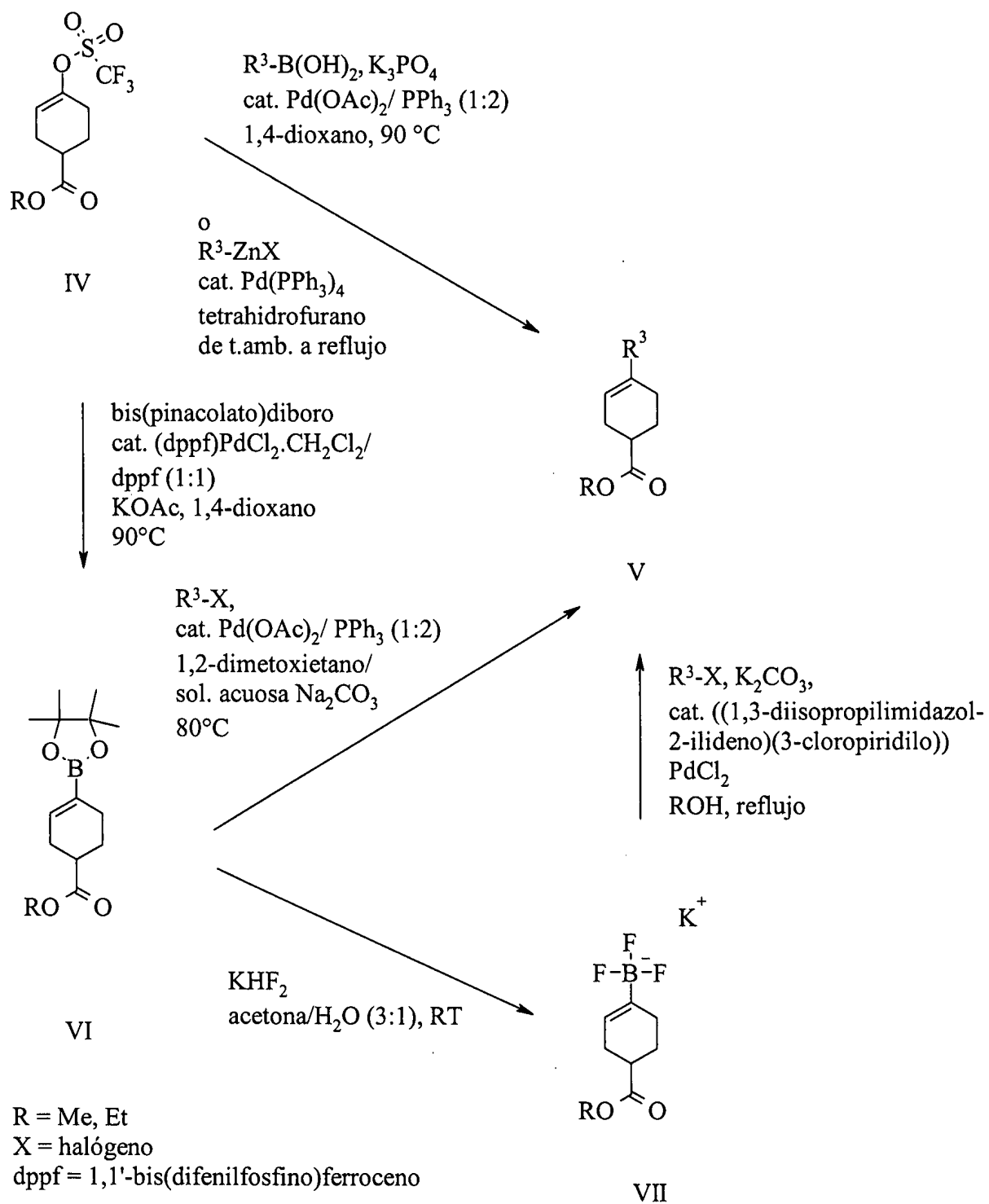
- 53 -

bencilo de la fórmula b con un agente clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria. Por alquilación del compuesto de la fórmula b con el clorhidrato del éster etílico de la glicina en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria y protección de la N del compuesto

5 resultante de la fórmula c empleando el dicarbonato de di-tert-butilo y una cantidad catalíticamente suficiente de la 4-N,N-dimetilamino-piridina se obtienen compuestos de la fórmula d. El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio o platino sobre carbón, que se trata previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, formándose los compuestos in-

10 termedios anilina de la fórmula e. La ciclación de las lactamas de la fórmula f se lleva a cabo por tratamiento de los compuestos de la fórmula e con una base adecuada, p.ej. tert-butoxido potásico, en tetrahidrofurano. Se obtiene una tiolactama de la fórmula III-1 por tratamiento de un compuesto de la fórmula f con el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.

- 54 -



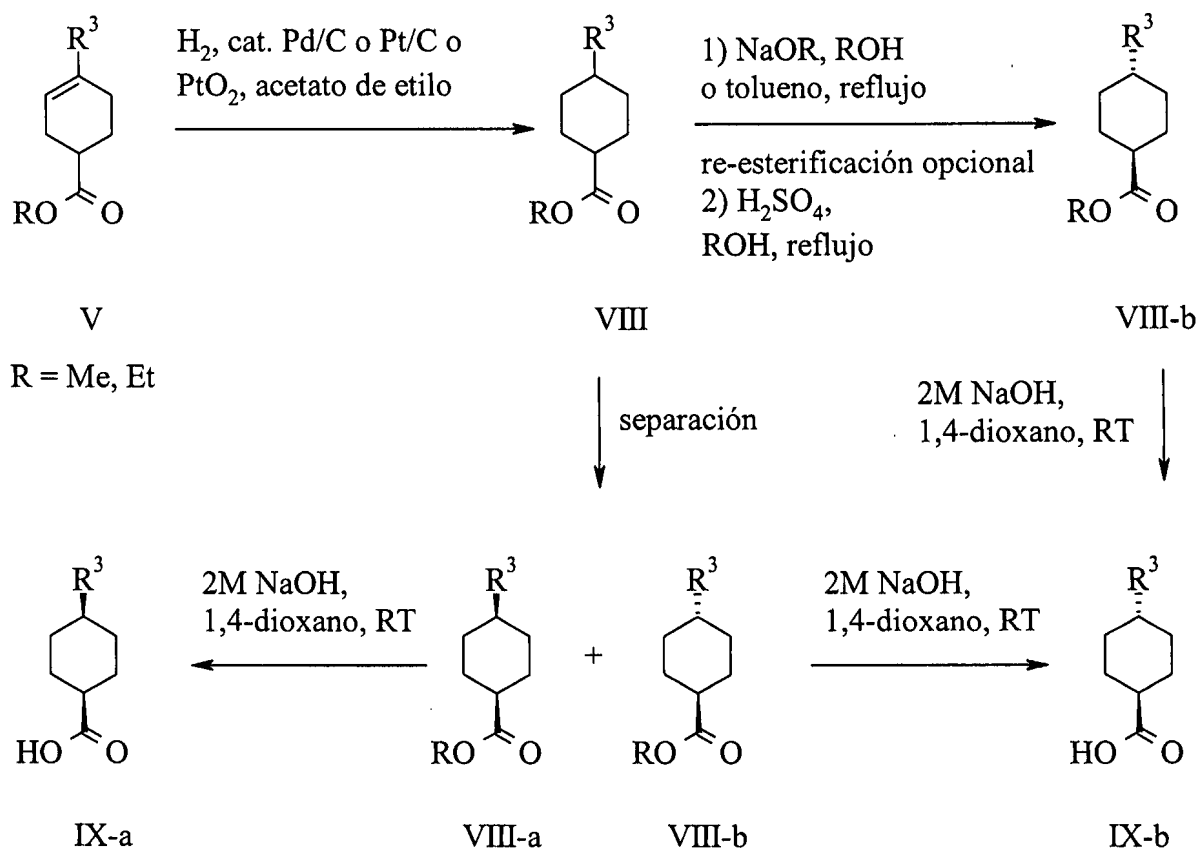
Esquema 4: esquema general D

- Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílicos de la fórmula V pueden obtenerse en las condiciones de una reacción de Suzuki a partir de un éster de un ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula IV y un ácido heteroaril-borónico, un éster

- 55 -

de ácido heteroaril-borónico o una sal heteroaril-trifluorborato, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de una mezcla 1:2 de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o de una mezcla 1:1 de acetato de paladio (II) y un ligando bisfosfina o tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) y en presencia de una base del tipo fosfato potásico o carbonato potásico, que se emplean tal cual o en forma de solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Como alternativa pueden obtenerse los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílicos de la fórmula V en las condiciones de la reacción de Negishi a partir de un éster de un ácido 4-trifluormetanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula IV y un haluro de heteroaril-cinc, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo el tetrahidrofurano, y Pd(PPh)_3 a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Como alternativa compuestos de la fórmula V puede obtenerse por condensación a reflujo de una sal trifluorborato potásico de la fórmula VII con un haluro de heteroarilo $\text{R}^3\text{-X}$ en presencia de una base, por ejemplo el carbonato potásico, y un catalizado adecuado de paladio, por ejemplo el cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II), en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol. La sal trifluorborato potásico de la fórmula VII puede obtenerse a temperatura ambiente por tratamiento de un éster de ácido (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxílico de la fórmula VI con hidrogenodifluoruro potásico en una mezcla de acetona y agua. Los compuestos de la fórmula VI pueden obtenerse por condensación a 90°C de un compuesto de la fórmula IV con bis(pinacolato)diboro en presencia de una base apropiada, por ejemplo el acetato potásico, y un catalizador de paladio idóneo, por ejemplo una mezcla 1:1 de 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno y un aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) en un disolvente apropiado, por ejemplo 1,4-dioxano. Como alternativa, los compuestos de la

fórmula V pueden obtenerse en condiciones de reacción de Suzuki a partir de un compuesto de la fórmula VI y un haluro de heteroarilo R^3 -X en un disolvente orgánico idóneo, por ejemplo 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano o tolueno, en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de una mezcla 1:2 de acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o una mezcla 1:1 de acetato de paladio(II) y un ligando bisfosfina o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y en presencia de una base, por ejemplo una sal fosfato o carbonato de metales alcalinos, que puede emplearse en estado sólido o en forma de solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El esquema general D se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales I y III.

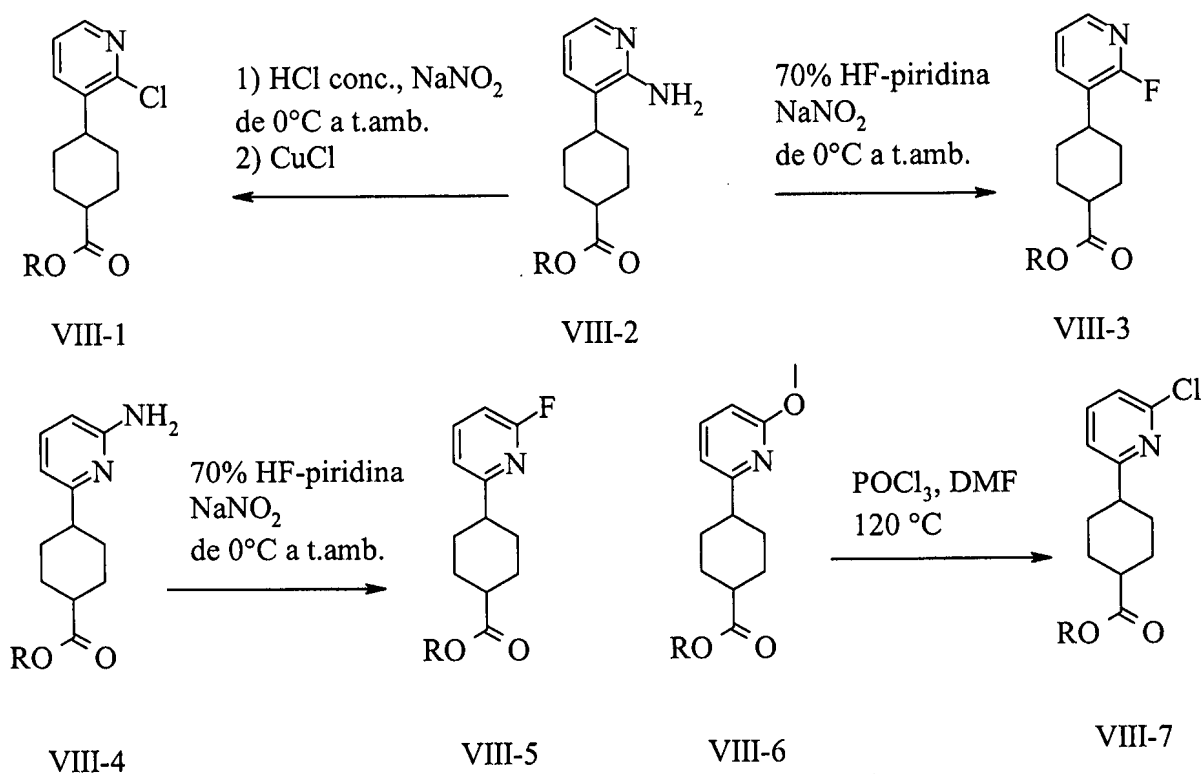


Esquema 5: esquema general E

Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-hetero-aril-ciclohexanocarboxílicos de la fórmula VIII se obtienen normalmente a temperatura ambiente en forma de mezcla de isómeros cis y trans por reducción de los compuestos

intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V con presión de gas hidrógeno (1 bar) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o un alcohol, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de paladio o platino sobre carbón u óxido de platino (IV). Los compuestos de las fórmulas V y VIII, cuyo resto R^3 está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distinto de flúor, pueden sufrir una deshalogenación parcial o completa en estas condiciones de reacción. El ácido formado como consecuencia de la reacción de deshalogenación puede neutralizarse añadiendo a la mezcla reaccionante una base, por ejemplo una trialkilamina. El tratamiento previo del catalizador de paladio o de platino con un haluro de cinc puede impedir o reducir la deshalogenación de los compuestos de las fórmulas V y VIII, cuyo resto R^3 está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distintos del flúor. Las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VIII pueden separarse en algunos casos aplicando los métodos habituales, por ejemplo una columna de gel de sílice o cromatografía de alta eficacia o cristalización, obteniéndose los compuestos intermedios ésteres de ácidos cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula VIII-a y los compuestos intermedios ésteres de ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula VIII-b, que pueden saponificarse para generar los compuestos intermedios ácidos cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-a y los compuestos intermedios ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-b en condiciones estándar, por ejemplo agitación a temperatura ambiente en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Como alternativa, los compuestos intermedios ácidos trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula IX-b pueden obtenerse por epimerización a reflujo del isómero cis de las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclo-hexanocarboxílicos de la fórmula VIII em-

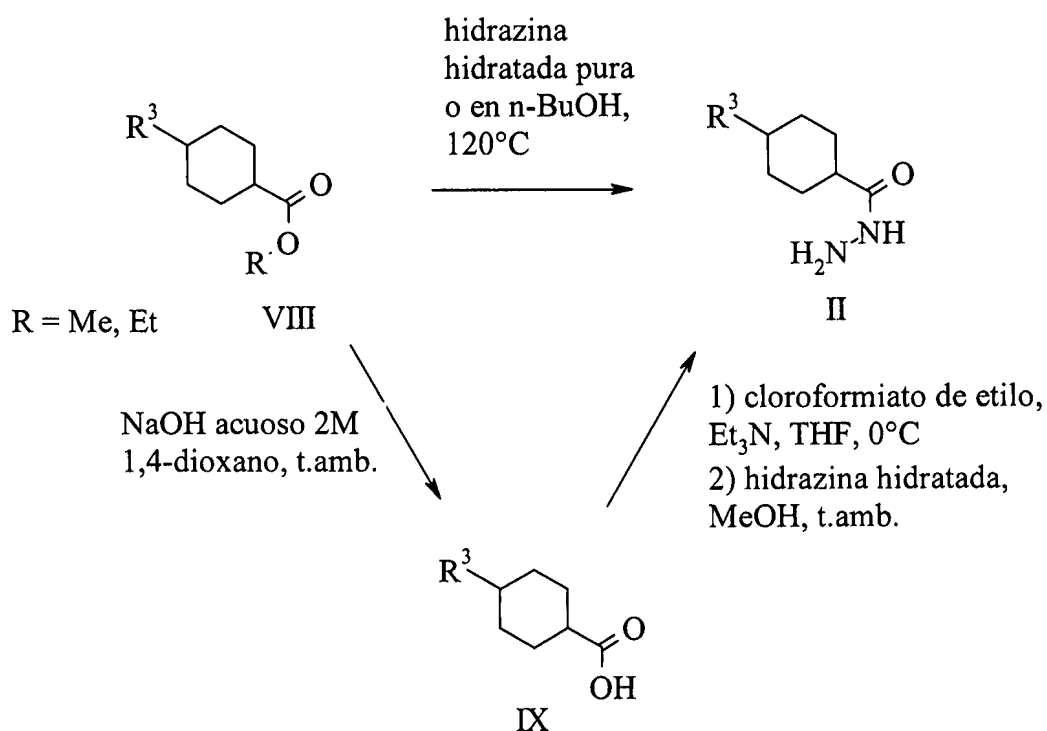
pleando una base adecuada, p.ej. un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo el etilato sódico o potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol o tolueno, y posterior saponificación de la mezcla reaccionante en bruto, que puede estar formada por un compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico IX-b y un compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico VIII-b, en condiciones estándar, por ejemplo agitándola a temperatura ambiente en la mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. En este caso, la reacción de epimerización puede llevarse a cabo en un disolvente de tipo alcohol, como alternativa la mezcla reaccionante en bruto puede acidificarse por adición de ácido sulfúrico concentrado y calentarse a reflujo para obtener el compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b. A continuación se ilustra el esquema general E con mayor detalle mediante los procedimientos de IV a VII.



R = Me, Et

Esquema 6: esquema general F

Los compuestos de la fórmula VIII-1 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 2-cloro-piridin-3-ilo) pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula VIII-2 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 2-amino-piridin-3-ilo) por tratamiento sucesivo con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y nitrito sódico y cloruro de cobre (I). Los compuestos de la fórmula VIII-2 pueden convertirse en compuestos de la fórmula VIII-3 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 2-fluor-piridin-3-ilo) y los compuestos de la fórmula VIII-4 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 6-amino-piridin-2-ilo) pueden convertirse en compuestos de la fórmula VIII-5 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 6-fluor-piridin-2-ilo) por tratamiento con HF-piridina del 70% y nitrito sódico. Los compuestos de la fórmula VIII-7 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 6-cloro-piridin-2-ilo) pueden sintetizarse a partir de compuestos de la fórmula VIII-6 (compuestos de la fórmula VIII, en la que R^3 es un grupo 6-metoxi-piridin-2-ilo) por tratamiento con oxiclорuro de fósforo en N,N-dimetilformamida a 120°C.



Esquema 7: esquema general G

- 60 -

Puede convertirse un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en una hidrazida de la fórmula II por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, puede hidrolizarse un éster de la fórmula VIII formándose un ácido carboxílico de la fórmula IX empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo del tipo dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Puede obtenerse una hidrazida de la fórmula II activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula IX, p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y posterior condensación con hidrazina.

10 A continuación se ilustra con mayor detalle el esquema general G mediante los procedimientos generales de VII a IX.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables formadas por reacción con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible de formar una sal de este tipo consiste

15 p.ej. en la adición de $1/n$ equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

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

- 61 -

son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares.

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

Ensayos farmacológicos

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

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

20 Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (apara-
25 to de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un

Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham®) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación

5 (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H³ 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los

10 hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no

15 específica de cada hoy y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los siguientes datos representativos demuestran la actividad antagonista

20 de los compuestos de la presente invención contra el receptor de la V1a humana.

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
1	8,72	30	9,22	59	8,03
2	8,00	31	9,25	60	8,66
3	9,10	32	9,25	61	6,37
4	9,70	33	9,52	62	7,02
5	7,86	34	9,73	63	9,40
6	9,05	35	9,01	64	7,73
7	9,00	36	7,55	65	8,64

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
8	7,35	37	8,79	66	8,01
9	8,96	38	8,64	67	5,96
10	8,66	39	8,60	68	6,90
11	7,15	40	9,75	69	9,22
12	8,07	41	9,22	70	7,82
13	9,30	42	9,28	71	8,77
14	7,25	43	7,61	72	8,92
15	8,48	44	8,05	73	7,26
16	9,52	45	8,30	74	7,95
17	8,55	46	6,70	75	8,92
18	9,22	47	7,60	76	7,35
19	9,22	48	9,22	77	8,29
20	7,78	49	7,47	78	9,10
21	8,74	50	8,34	79	8,17
22	9,52	51	8,66	80	8,14
23	8,14	52	7,09	81	8,33
24	9,00	53	7,86	82	9,30
25	9,37	54	9,00	83	8,14
26	9,00	55	7,16	84	9,30
27	9,27	56	8,09	85	8,96
28	9,70	57	8,80	86	8,03
29	8,82	58	7,69	87	8,89

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

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéu-
5 ticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de

preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

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

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc. Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a

1000 mg de un compuesto de general formula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes, pero sin limitarse a ellos.

5 Ejemplo A

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

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

Tabla 4: composición posible de tableta

Procedimiento de fabricación

- 10 1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime
- 15 en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

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

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.
- 5

2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituradora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se le añade talco (y estearato magnésico)

10

y se mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

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

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

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

Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

5 Procedimiento de fabricación

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

10 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

Tabla 8: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

15 Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I en forma finamente pulverizada y se agita para dispersarlo por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja en-

friar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en láminas metálicas.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

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

5 Tabla 9: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

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

10

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

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

Tabla 10: posible composición de bolsitas

- 69 -

Procedimiento de fabricación

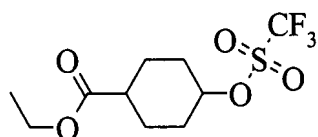
Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar de la invención. No deberían tomarse como un límite para el alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

10 Compuesto intermedio de la fórmula IV

(RS)-4-trifluormetanosulfoniloxi-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



A una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (25,0 g, 147 mmoles) en tetrahydrofurano (580 ml) se le añade a -78°C una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahydrofurano (154 ml, 154 mmoles). Se agita durante 1 h y se le añade una solución de la N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (55,1 g, 154 mmoles) en tetrahydrofurano (80 ml). 30 minutos después de finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1 M de hidrogenosulfato sódico (154 ml, 154 mmoles). Se elimina el disolvente por evaporación en el rotavapor (baño de agua a 40°C). Se reparte el residuo entre éter de metilo y tert-butilo (500 ml) y una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (400 ml). Se lava la fase orgánica con dos porciones de 400 ml de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico, una porción de 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico y una porción de 100 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado

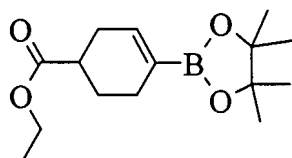
- 70 -

(41,8 g, 94,2%) en forma de aceite amarillo, que se emplea en los pasos siguientes sin más purificación. EM m/e: 273 ($[M-C_2H_5]^-$).

Compuesto intermedio de la fórmula (VI)

(RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-

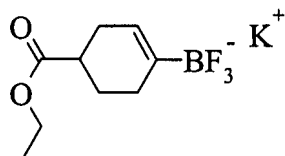
5 enocarboxilato de etilo



Se purga con argón una mezcla del (RS)-4-trifluor-metanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (3,0 g, 9,92 mmoles), acetato potásico (2,92 g, 29,8 mmoles) y bis-(pinacolato)diboro (3,78 g, 14,9 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml). Se le añade el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,17 g, 0,30 mmoles) y un aducto de diclorometano y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (0,22 g, 0,30 mmoles) y se agita 90°C durante 18 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una porción de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (1,95 g, 70%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 281 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio de la fórmula (VII)

(RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluorborato potásico



20

A una solución del (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,37 g, 1,32 mmoles) en acetona (9 ml) y agua (3 ml) se le añade el hidrogenodifluoruro potásico (0,41 g, 5,28 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 4 h y se evapora la mezcla de disolventes. Se

- 71 -

tritura el residuo en acetonitrilo caliente (20 ml). Se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,35 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

5 Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclo-hex-3-enocarboxílicos de la fórmula (V)

Procedimiento general (I)

Se agita a reflujo durante 14-20 h una mezcla del (RS)-4-trifluormetanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (1 eq.), un haluro de
10 heteroaril-cinc (1-1,2 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,05 eq.) en tetrahidrofurano seco (0,3 M). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan
15 con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula (V).

Procedimiento general (II)

Se purga con argón una mezcla del (RS)-4-(4,4,5,5-tetrametil-
20 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo (1 eq.) y un haluro de heteroarilo (1,3 eq.) en una mezcla 4:1 de 1,2-dimetoxietano y una solución acuosa 2M de carbonato sódico (0,3 M). Se le añaden sucesivamente la trifenilfosfina (0,1 eq.) y el acetato de paladio (II) (0,05 eq.) y se agita la mezcla a 80°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre
25 un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía

- 72 -

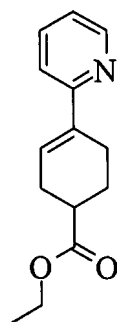
flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-eno-carboxílico de la fórmula (V).

Procedimiento general (III)

A una mezcla del (RS)-(4-(etoxicarbonil)ciclohex-1-enil)trifluorborato potásico (1 eq.), un haluro de heteroarilo (1,2 eq.) y carbonato potásico (3 eq.) en un alcohol del tipo etanol o metanol (0,2 M) se le añade el cloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II) (0,02 eq.). Se agita la mezcla a reflujo durante 1-20 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente. Se tritura el residuo en un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o acetato de etilo. Se separa el precipitado por filtración. Se concentra el líquido filtrado a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula (V).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 1

(RS)-4-piridin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

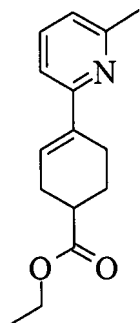


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 63 % a partir del bromuro de 2-piridil-cinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 232 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 2

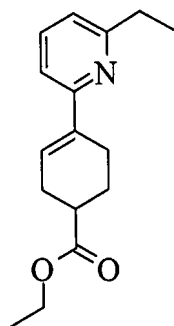
(RS)-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

- 73 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 56 % a partir del bromuro de 2-metil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 246 ($[M+H]^+$).

- 5 Éster del ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 3
(RS)-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



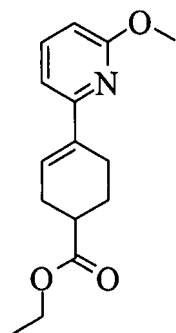
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 35 % a partir del cloruro de 2-etil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 260 ($[M+H]^+$).

- Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 4
(RS)-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 55 % a partir del cloruro de 2-isopropil-6-piridilcinc con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 274 ($[M+H]^+$).

- Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 5
(RS)-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

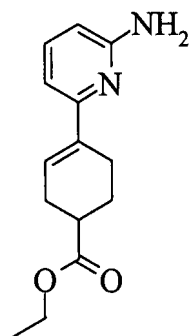
- 74 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-6-metoxipiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 262 ($[M+H]^+$).

5 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 6

(RS)-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

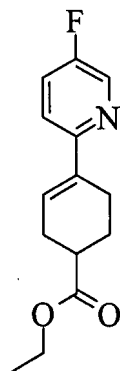


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-6-aminopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

10

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 7

(RS)-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

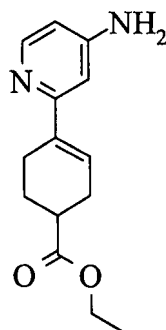


- 75 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 86 % a partir de la 2-bromo-5-fluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 250 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 8

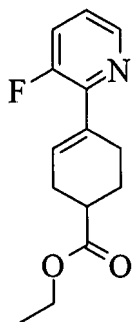
5 (RS)-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 40 % a partir de la 2-cloro-4-aminopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

10 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 9

(RS)-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



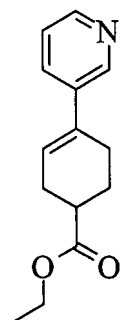
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en rendimiento del 89 % a partir de la 2-bromo-3-fluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 250 ($[M+H]^+$).

15

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 10

(RS)-4-piridin-3-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

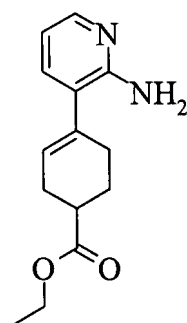
- 76 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 82 % a partir de la 3-bromo-piridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 232 ($[M+H]^+$).

5 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 11

(RS)-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

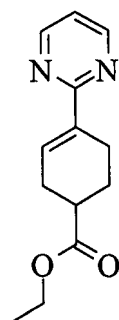


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 60 % a partir de la 2-amino-3-bromopiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

10

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 12

(RS)-4-pirimidin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

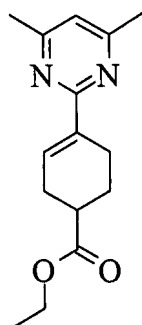


- 77 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 47 % a partir de la 3-bromopirimidina con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 233 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 13

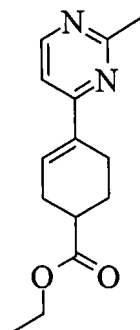
5 (RS)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 65 % a partir de la 2-cloro-4,6-dimetil-pirimidina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ($[M+H]^+$).

10 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 14

(RS)-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



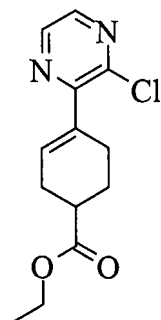
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 52 % a partir de la 4-cloro-2-metilpirimidina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

15

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 15

(RS)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

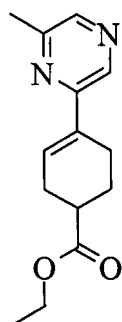
- 78 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 52 % a partir de la 2,3-dicloropirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 267 ($[M+H]^+$).

5 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 16

(RS)-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

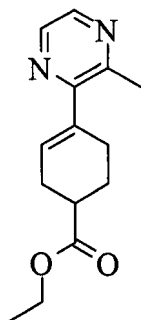


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 73 % a partir de la 2-cloro-6-metilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

10

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 17

(RS)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

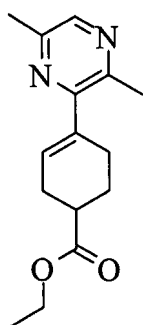


- 79 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 41 % a partir de la 2-cloro-3-metilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 18

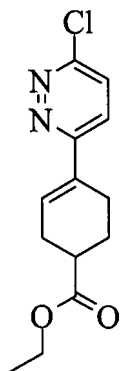
5 (RS)-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 76 % a partir del 2-cloro-3,6-dimetilpirazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ($[M+H]^+$).

10 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 19

(RS)-4-(6-cloro-piridazin-3-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo

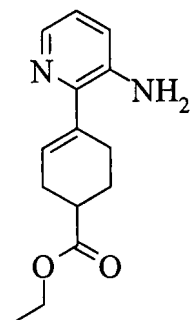


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 64 % a partir de la 3,6-dicloropiridazina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 267 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 20

(RS)-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

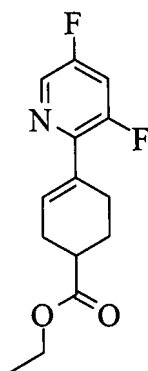
- 80 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 65 % a partir de la 3-amino-2-cloropiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 247 ($[M+H]^+$).

5 Éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico 21

(RS)-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 61 % a partir de la 2-bromo-3,5-difluorpiridina con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 268 ($[M+H]^+$).

10

Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (VIII)

Procedimiento general (IV): hidrogenación catalizada con óxido de platino (IV)

15

Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V en acetato de etilo (0,1 M). Se le añade el óxido de platino (IV) (0,3 eq.) y se llena el matraz con hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión atmosférica de hidrógeno (1 bar) durante 1-16 h. Se separa el catalizador por

- 81 -

filtración a través de Decalite®. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en bruto, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

5 Procedimiento general (V): hidrogenación catalizada con paladio sobre carbón

Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V y opcionalmente una base del tipo trietilamina (1 eq.), en un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o tolueno (0,1 M). Se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,05 eq.) y se llena el matraz con hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con una presión atmosférica de hidrógeno (1 bar) durante 20-72 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite®. Se lava el líquido filtrado con una porción de agua. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII en bruto, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

20 Procedimiento general (VI): Epimerización

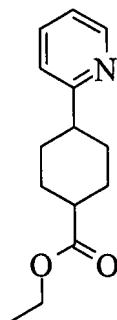
Se calienta a reflujo durante 20-72 h una mezcla de compuesto intermedio éster de ácido cis/trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII y etilato sódico (3-6 eq.) en etanol. En estas condiciones de reacción puede producirse la saponificación parcial del compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b resultante, formándose el compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX-b. Dicho compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX-b puede convertirse de nuevo en un com-

- 82 -

puesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b realizando sucesivamente el enfriamiento de la mezcla a 0-5°C, la adición de ácido sulfúrico concentrado (7-9 eq.) y el calentamiento de la mezcla a reflujo durante 1-2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y una solución acuosa 2M de carbonato sódico. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VIII-b.

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1

cis/trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



15

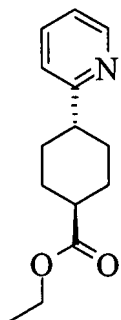
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-piridin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 234 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2

trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo

20

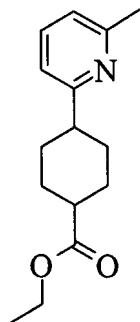
- 83 -



- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento del 86 % a partir del cis/trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 3

cis/trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

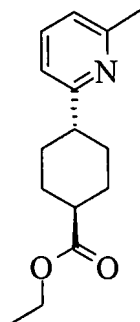


- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 98 % a partir del ((RS)-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 248 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 4

trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

- 84 -

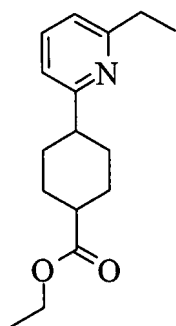


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e:

5 248 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 5

cis/trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

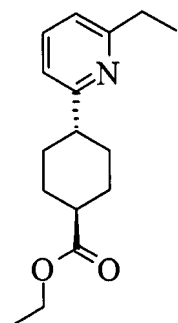


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del ((RS)-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 262 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
15 ciclohexanocarboxílico 6

trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

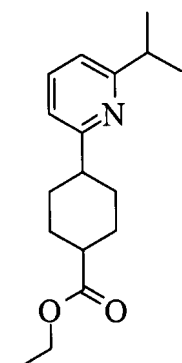
- 85 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 59 % a partir del cis/trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 262 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 7

cis/trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

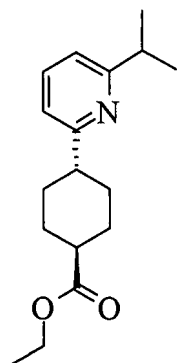


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del ((RS)-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 276 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 8

trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

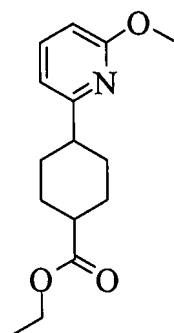
- 86 -



- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 61 % a partir del cis/trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 276 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 9

cis/trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

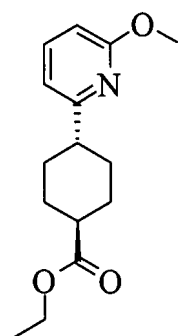


- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 95 % a partir del (RS)-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 264 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 10

trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

- 87 -

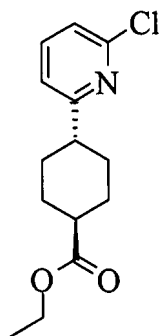


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e:

5 264 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 11

trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



10 A una solución del trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,55 g, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (21 ml) se le añade a temperatura ambiente el oxiclورو de fósforo (0,96 ml, 10 mmoles). Se agita a 90°C durante 2 h y después se agita a 120°C durante 24 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo triturado, se agita durante 10

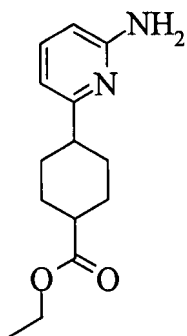
15 minutos y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto

- 88 -

epigrafiado (0,20 g, 36%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 268 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 12

5 cis/trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

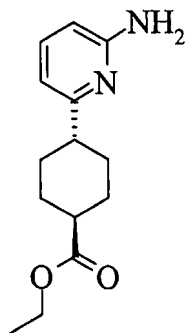


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 95 % a partir del (RS)-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

10

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 13

trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

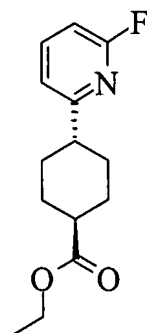


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 74 % a partir del cis/trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 248 ($[M+H]^+$).

- 89 -

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 14

trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



5 lote 1: A una solución de trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,050 g, 0,20 mmoles) en fluoruro de hidrógeno al 70% en piridina (0,47 ml, 18 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (0,015 g, 0,22 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 20 minutos y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 10 reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (50 ml) y éter de metilo y tert-butilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 30 ml de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico y una porción de 30 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico
 15 anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,08 g).

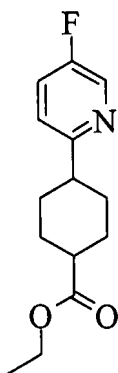
 lote 2: A una solución de trans-4-(6-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmoles) en fluoruro de hidrógeno al 70 % en piridina (2,4 ml, 92 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido
 20 (0,076 g, 1,1 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 20 minutos y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (100 ml) y éter de metilo y tert-butilo (100 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases

- 90 -

orgánicas, se lavan con una porción de 30 ml de una solución acuosa 2M de hidróxido sódico, una porción de 30 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,145 g). Se reúnen los lotes y se purifican por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,16 g, 51%) en forma de aceite incoloro. EM m/e: 252 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 15

cis/trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

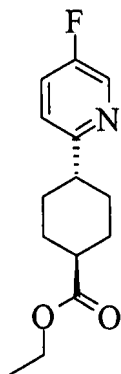


10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 252 ($[M+H]^+$).

15 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 16

trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

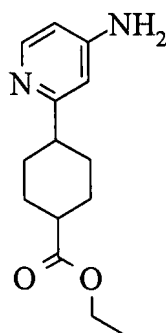


- 91 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 252 ($[M+H]^+$)

5 Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 17

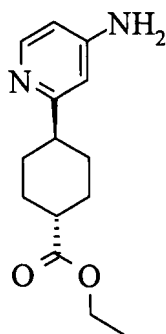
cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (3:1)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 91 % a partir del (RS)-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

10 Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 18

15 cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:9)



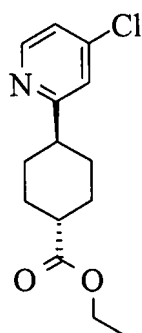
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 92 % a partir del cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-

- 92 -

ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 19

5 cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:6)

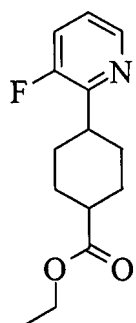


A una solución del cis/trans-4-(4-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:9) (0,638 g, 2,57 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (11,0 ml, 128 mmoles) se le añade en pequeñas porciones a 0-5°C el nitrito sódico (4,43 g, 64,2 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se le añade en una porción el cloruro de cobre (I) (10,7 g, 108 mmoles). Se agita durante 2 h y después se trata a 0-5°C con una solución de hidróxido sódico al 32 % (9,52 ml, 103 mmoles). Se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (50 ml) y agua (20 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 25 ml de agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,186 g, 27%) en forma de aceite incoloro.

20 Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 20

cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

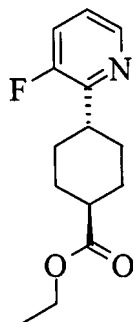
- 93 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 21

trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

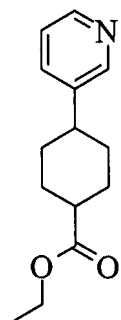


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 252 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 22

cis/trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3)

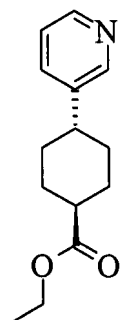
- 94 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 89 % a partir del (RS)-4-piridin-3-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

5 Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 23

trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo

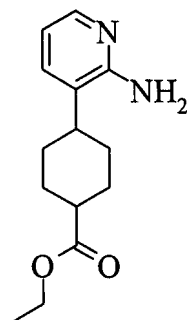


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color
ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-piridin-3-
il-ciclohexano-carboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM
m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 24

15 cis/trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

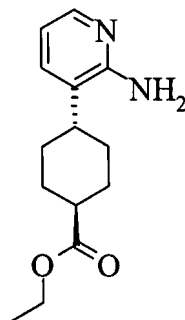
- 95 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 25

trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

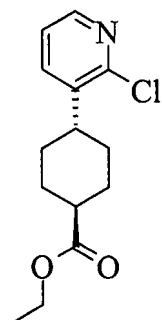


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 82 % a partir del cis/trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 26

trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

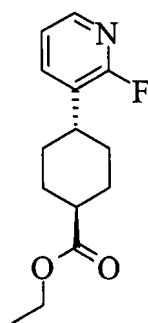
- 96 -



A una solución del trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,21 g, 0,86 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (3,7 ml, 43 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (1,49 g, 21,5 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se le añade a temperatura ambiente el cloruro de cobre (I) (3,58 g, 36,2 mmoles). Se agita durante 2 h y se reparte la mezcla entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,093 g, 44%) en forma de aceite amarillo. EM m/e: 268 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 27

trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo



15

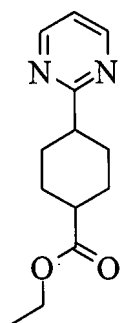
A una solución del trans-4-(2-amino-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmoles) en fluoruro de hidrógeno del 70 % en piridina (2,4 ml, 92 mmoles) se le añade a 0-5°C el nitrito sódico sólido (0,076 g, 1,1 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 30 minutos y se agita la mezcla reac-

- 97 -

cionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla de agua-hielo (50 ml) y éter de metilo y tert-butilo (50 ml). Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato
 5 sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,11 g, 44%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e: 252 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 28

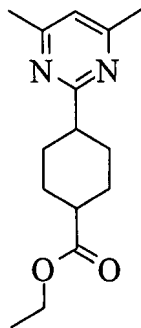
10 cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento del 78 % a partir del (RS)-4-pirimidin-2-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235
 15 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 29

cis/trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (4:1)

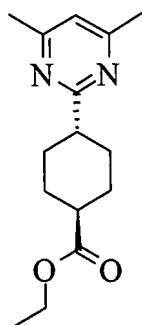


- 98 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 97 % a partir del (RS)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 263 ($[M+H]^+$).

5 Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 30

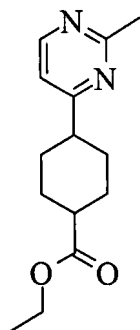
trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un
10 rendimiento del 71 % a partir del cis/trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-
ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e:
263 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 31

15 cis/trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)



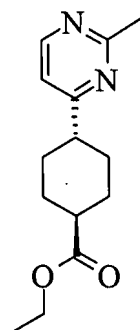
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un
rendimiento del 98 % a partir del (RS)-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohex-3-

- 99 -

enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaryl-
ciclohexanocarboxílico 32

5 trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

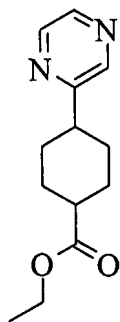


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e:

10 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de acido trans-4-heteroaryl-
ciclohexanocarboxílico 33

cis/trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo

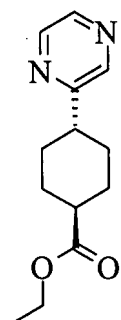


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 72 % a partir del (RS)-4-(3-cloro-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo y trietilamina (1 eq.) como aditivo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

- 100 -

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 34

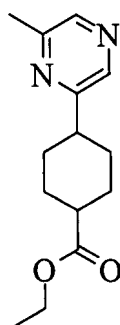
trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-pirazin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 235 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 35

- 10 cis/trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

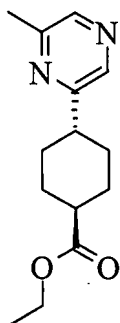


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 36

trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

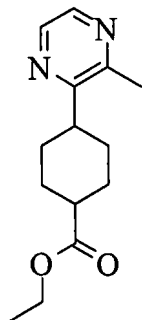
- 101 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 66 % a partir del cis/trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermediario éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 37

cis/trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

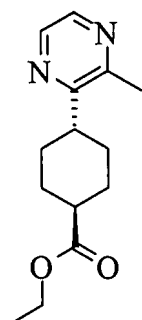


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 88 % a partir del (RS)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermediario éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 38

trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo

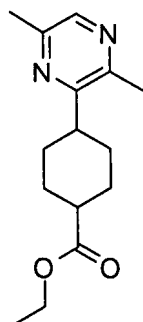
- 102 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 56 % a partir del cis/trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 39

cis/trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

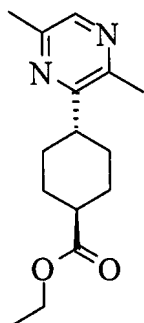


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del (RS)-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 263 ([M+H]⁺).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 40

trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo

- 103 -

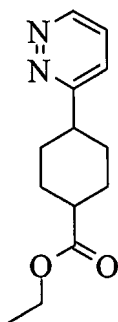


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 89 % a partir del cis/trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e:

5 263 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 41

cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo

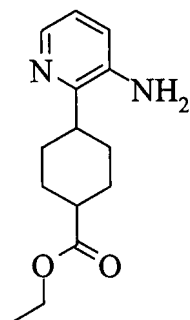


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del (RS)-4-(6-cloro-piridazin-3-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo y trietilamina (1 eq.) como aditivo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
15 ciclohexanocarboxílico 42

cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (3:1)

- 104 -

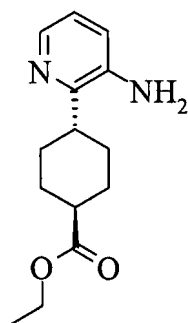


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V).

5 EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 43

cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:11)

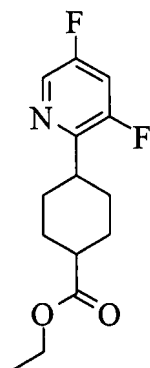


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 46 % a partir del cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
15 ciclohexanocarboxílico 44

cis/trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (2:1)

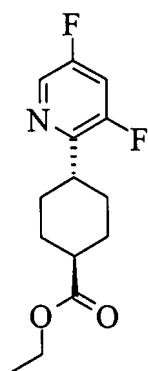
- 105 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 99 % a partir del (RS)-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V). EM
5 m/e: 270 ($[M+H]^+$).

Compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-
ciclohexanocarboxílico 45

trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxilato de etilo (1:9)



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 25 % a partir del cis/trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1) con arreglo al procedimiento general (VI). EM
m/e: 270 ($[M+H]^+$).

Compuestos intermedios ácidos 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de
15 la fórmula (IX)

Procedimiento general (VII): Saponificación

Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución de un éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII en 1,4-dioxano (0,1 M)

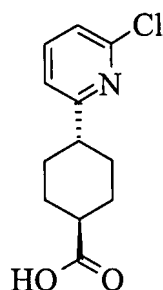
- 106 -

y una solución acuosa 2M de hidróxido sódico (10 eq.). Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se extrae la fase orgánica con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se acidifica la fase acuosa por
 5 adición de una solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno y se extrae con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose un ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX, que puede utilizarse normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

10

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 1

ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

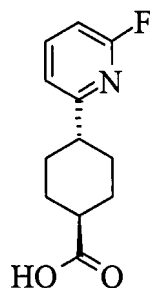


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 98 % a partir del trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 238 ([M-H]⁻).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 2

ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

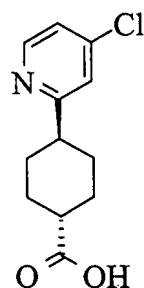


- 107 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 222 ($[M-H]^-$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 3

5 ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

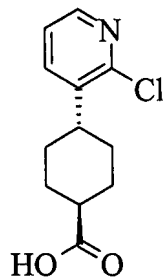


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78 % a partir del cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:6) con arreglo al procedimiento general (VII).

10 EM m/e: 238 ($[M-H]^-$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 4

ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxílico

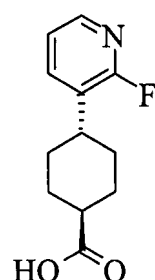


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 238 ($[M-H]^-$),

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 5

ácido trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexano-carboxílico

- 108 -

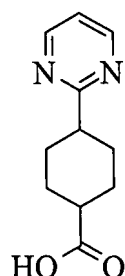


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e:

5 222 ([M-H]⁻).

Ácido 4-heteroaryl-ciclohexanocarboxílico 6

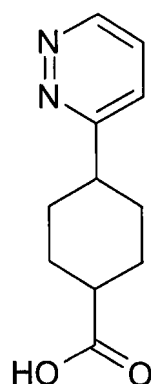
ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico (2:1)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 70 % a partir del cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 205 ([M-H]⁻).

Ácido 4-heteroaryl-ciclohexanocarboxílico 7

ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico (3:2)



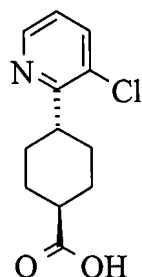
15

- 109 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 205 ($[M-H]^-$).

5 Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 8

ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

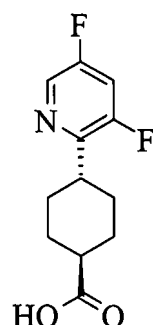


A una solución del cis/trans-4-(3-amino-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:11) (0,570 g, 2,30 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (37%; 20 ml) se le añade en pequeñas porciones a 0-5°C el nitrito sódico (0,292 g, 4,23 mmoles). Se agita durante 20 minutos y se le añade el cloruro de cobre (I) (0,493 g, 4,83 mmoles) en una porción. Después de 10 minutos se calienta la mezcla reaccionante a 65°C (temperatura del baño de aceite). Se mantiene la temperatura a 65°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0-5°C y se ajusta el pH a 4 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (del 32%; 20 ml). Se extrae la fase acuosa de color verde con tres porciones de 75 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash a través de SiO₂ empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,424 g, 77%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 240 ($[M+H]^+$).

Ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico 9

ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexano-carboxílico

- 110 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:9) con arreglo al procedimiento general (VII).

5 EM m/e: 240 ($[M-H]^-$).

Compuestos intermedios hidrazida de la fórmula (II)

Procedimiento general (VIII): formación de hidrazida a partir de un ácido

A una solución de un compuesto intermedio ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX) (1 eq.) y trietilamina (1,05 eq.) en tetrahydrofurano (0,2 M) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (1,05 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade al líquido filtrado una solución fría de hidrazina hidratada (2 eq.) en metanol (0,2 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un compuesto intermedio hidrazida de la fórmula (II), que se emplea normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Procedimiento general (IX): formación de hidrazida a partir de un éster

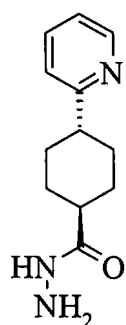
Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula (VIII) (1 eq.) e hidrazina hidratada (2-6 eq.) en n-butanol (0,2-1 M). Se enfria la mezcla

- 111 -

reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un compuesto intermedio hidrazida de la fórmula (II), que se emplea normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1

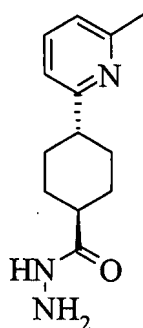
hidrazida del ácido trans-4-piridin-2-il-ciclohexano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84 % a partir del trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 220 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 2

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



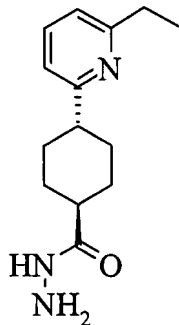
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 44 % a partir del trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 234 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 3

- 112 -

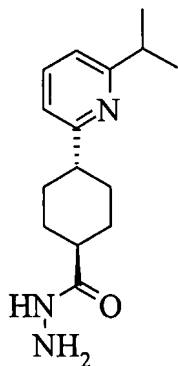
hidrazida del ácido trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66 % a partir del trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 248 ([M+H]⁺).

Hidrazida 4

hidrazida del ácido trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

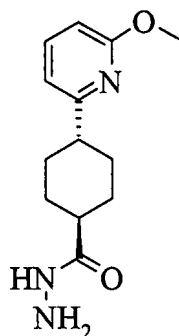


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 98 % a partir del trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 262 ([M+H]⁺).

Hidrazida 5

hidrazida del ácido trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

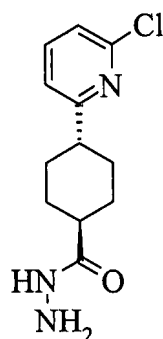
- 113 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 81 % a partir del trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 250 ($[M+H]^+$).

5 Hidrazida 6

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

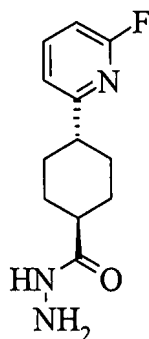


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84 % a partir del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ($[M+H]^+$)

10

Hidrazida 7

hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

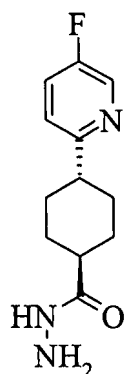


- 114 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 92 % a partir del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$)

5 Hidrazida 8

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

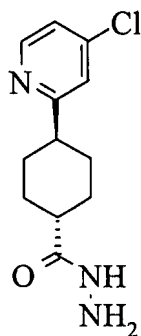


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69 % a partir del trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$).

10

Hidrazida 9

hidrazida del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



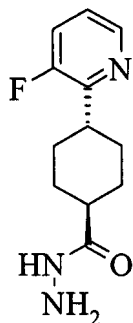
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74 % a partir del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ($[M+H]^+$)

15

Hidrazida 10

- 115 -

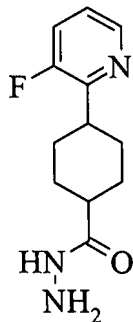
hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 11

hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico (7,8:1)

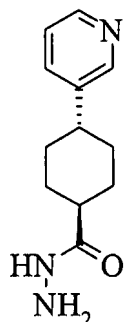


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 12

hidrazida del ácido trans-4-piridin-3-il-ciclohexano-carboxílico

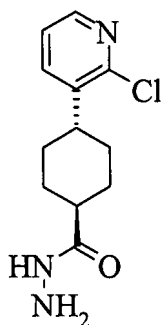
- 116 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 53 % a partir del trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 220 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 13

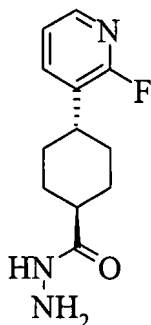
hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 14

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

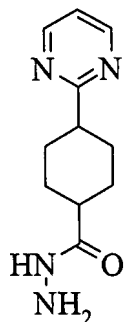


- 117 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 82 % a partir del ácido trans-4-(2-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 238 ($[M+H]^+$).

5 Hidrazida 15

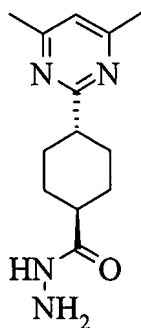
hidrazida del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 81 % a partir del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 221 ($[M+H]^+$).

10 Hidrazida 16

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



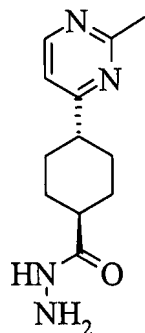
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 87 % a partir del trans-4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

- 118 -

Hidrazida 17

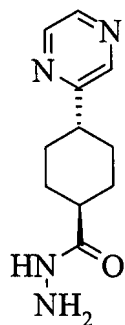
hidrazida del ácido trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 58 % a partir del trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ([M+H]⁺).

Hidrazida 18

hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-il)-ciclohexano-carboxílico



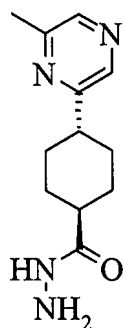
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX).

Hidrazida 19

15 hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

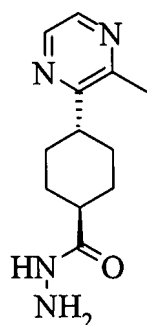
- 119 -



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 82 % a partir del trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

5 Hidrazida 20

hidrazida del ácido trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

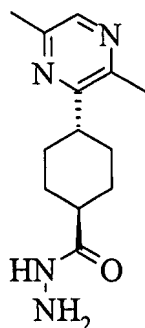


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73 % a partir del trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 235 ($[M+H]^+$).

10

Hidrazida 21

hidrazida del ácido trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

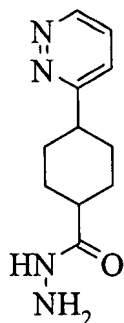


- 120 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 90 % a partir del trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IX). EM m/e: 249 ($[M+H]^+$).

5 Hidrazida 22

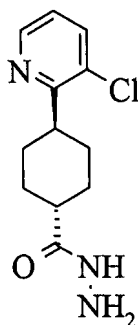
hidrazida del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 221 ($[M+H]^+$)

10 Hidrazida 23

hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

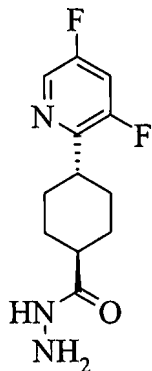


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97 % a partir del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 254 ($[M+H]^+$)

Hidrazida 24

- 121 -

hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 67 % a partir del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VIII). EM m/e: 256 ([M+H]⁺).

Compuestos intermedios tiolactama de la fórmula III

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

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

A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (80 g, 0,42 moles) y trietilamina (64 ml, 0,46 moles) en diclorometano (840 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) durante un período de 30 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 32°C enfriando con un baño de agua.

15 Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente (970 ml). Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón, que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 205 (M⁺).

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

Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla del 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno (85 g, 0,41 moles), clorhidrato del éster etílico de la glicina (70 g, 0,50 moles) y trietilamina (121,4 ml, 0,8665 moles) en etanol (1000 ml). Se evapo-

- 122 -

ra el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente. Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 g, 99%) en forma de sólido amorfo de color marrón, que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 273 ($M+H^+$).

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

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

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

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

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

- 123 -

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

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

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

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento comparable con arreglo a los procedimientos descritos antes para la síntesis del 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-

- 124 -

4-carboxilato de tert-butilo empleando el alcohol 5-fluor-2-nitrobencílico en lugar del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico en el paso a). EM m/e: 297 (M-H⁺).

Procedimiento general (X): condensación de hidrazida y tiolactama para formar un triazol

5 Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de una hidrazida de la fórmula II (1-1,5 eq.) y una tiolactama de la fórmula III (1 eq.) en n-butanol (0,1-0,2 M). Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash, recogiendo el compuesto de la fórmula I. Si se emplea una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que

10 R¹ es tert-butoxicarbonilo), entonces se podrá eliminar térmicamente el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol resultante de la fórmula I-1 de modo parcial o total, obteniéndose una amina secundaria de la fórmula I-2 además de o bien en forma de producto único.

Procedimiento general (XI-a): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo

15 (N-BOC)

Se calienta a 50°C durante 15-60 minutos una solución de un derivado N-BOC de la fórmula I-1 (1 eq.) en una solución metanólica 1,25 M o etanólica 1,5 M de cloruro de hidrógeno (10 - 20 eq. de HCl). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío, obteniéndose una amina secundaria de la fórmula I-2 en forma de sal clorhidrato. Opcionalmente puede obtenerse la base libre repartiendo la sal clorhidrato entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, p.ej. acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se

20 filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula I-2.

Procedimiento general (XI-b): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

- 125 -

Se agita a temperatura ambiente durante 6-24 h una solución de un derivado N-BOC de la fórmula general I-1 (1 eq.) y ácido trifluoracético (10-20 eq.) en diclorometano. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula I-2.

Procedimiento general (XII): N-alquilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre o en forma de sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq. si se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula I-2) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Se enfría a 0°C y se le añade el cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtiene un compuesto N-alquilo de la fórmula I.

Procedimiento general (XIII): N-metilación reductora

Se agita durante 0,5-2 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre (1 eq., 0,1-0,2 M), acetato sódico (1,1 eq.), ácido acético (1,1 eq.) y una solución acuosa de formaldehído (del 36%, 1,4 eq.) en diclorometano. Se enfría a 0°C y se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (1,6 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtiene un compuesto N-metilo de la fórmula I-3.

Ejemplo 1

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-piridin-2-il-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 480 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 2

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 380 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 3

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del diclorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 394 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 4

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 77 % con arreglo al procedimiento general (X).

- 127 -

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

5 EM m/e: 494 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 5

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 394 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 6

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 408 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 7

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 48 % con arreglo al procedimiento general (X).

25 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

- 128 -

EM m/e: 508 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 8

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

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 408 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 9

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 67 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al
15 procedimiento general (XII). EM m/e: 422 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 10

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 55 % con arreglo al procedimiento general (X).
20

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

25 EM m/e: 522 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 11

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

- 129 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 422 ([M+H]⁺).

5 Ejemplo 12

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 436 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 40 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 510 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 53 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 410 ([M+H]⁺).

- 130 -

Ejemplo 15

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 48 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 424 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 16

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66 % con arreglo al procedimiento general (X).

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

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

EM m/e: 514,5 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 17

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 18

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

- 131 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplo 19

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 69 % con arreglo al procedimiento general (X).

10 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 498 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 20

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 21

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ($[M+H]^+$).

- 132 -

Ejemplo 22

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 57 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

10 EM m/e: 498 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 23

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 398 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del diclorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 25

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

- 133 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 5 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 514 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 26

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 87 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 27

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 35 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 64 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

- 134 -

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

EM m/e: 498 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 29

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 99 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
10 con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 30

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al
15 procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 31

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 18 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 426 ($[M+H]^+$).

25 Ejemplo 32

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

- 135 -

Se agita a temperatura ambiente durante 5 h una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), acetona (0,019 ml, 0,251 mmoles) y ácido acético (0,014 ml, 0,25 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,3 ml) y después se
 5 le añade el triacetoxiborhidruro sódico (58,6 mg, 0,276 mmoles). Se agita durante 20 h más y se trata con metanol (1 ml) y N-etildiisopropilamina (0,044 ml, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos y se concentra con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (40 mg, 72%) en forma de
 10 sólido blanco. EM m/e: 440 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 33

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 36 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y ciclobutanona con
 15 arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 452 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 34

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

Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (81,9 mg, 0,251 mmoles) y trifluormetanosulfonato de 2,2-difluoretilo (53,8 mg, 0,251 mmoles) en
 25 acetonitrilo (0,6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como

- 136 -

eluyente agua (0,05% de ácido fórmico)/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (24 mg, 37%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 462 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

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

Se calienta a 70°C durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (81,9 mg, 0,251 mmoles) y éter de metilo y 2-bromoetilo (0,024 ml, 0,25 mmoles) en acetonitrilo (0,6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (13 mg, 23%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e: 456 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36

trans-(2-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-etil)-metil-amina

Se calienta a 70°C durante 20 h una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles), carbonato de cesio (246 mg, 0,754 mmoles) y clorhidrato del cloruro de 2-metilaminoetilo (65,4 mg, 0,503 mmoles) en acetonitrilo (1,3 ml). Se añaden más porciones de carbonato de cesio (246 mg, 0,754 mmoles) y clorhidrato del cloruro de 2-metilaminoetilo (65,4 mg, 0,503 mmoles) y se calienta la mezcla a 70°C durante 20 h más. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP prepara-

- 137 -

tiva empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico)/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sal formiato. Se reparte la sal entre acetato de etilo (15 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 15 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 25%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 455 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 37

trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-etanona

A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietilamina (0,035 ml, 0,25 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,18 ml, 0,251 mmoles). Se agita durante 20 h y se reparte entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera(2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (7 mg, 12%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 440 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 38

trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-2-hidroxi-etanona

Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos una solución de ácido glicólico (11,5 mg, 0,151 mmoles) y HATU (57,3 mg, 0,151 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se le añaden sucesivamente el trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y la N-etildiiso-propilamina (0,053 ml, 0,30 mmoles). Se

- 138 -

agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (41 mg, 71%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 456 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

5 formiato de la trans-1-{8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il}-2-dimetilamino-etanona

Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos una solución de N,N-dimetilglicina (11,5 mg, 0,151 mmoles) y HATU (57,3 mg, 0,151 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Se le añaden sucesivamente el trans-8-cloro-1-[4-(3-
10 fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y la N-etildiiso-propilamina (0,053 ml, 0,30 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (51 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 483 ([M+H]⁺).

15 Ejemplo 40

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

A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietil-
20 lamina (0,035 ml, 0,25 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,20 ml, 0,25 mmoles). Se agita durante 20 h y se reparte entre una mezcla 1:1 de agua-salmuera (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío.
25 Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (46 mg, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 476 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41

- 139 -

dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno-5-sulfónico

A una solución del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (50,0 mg, 0,126 mmoles) y trietilamina (0,035 ml, 0,251 mmoles) en diclorometano (0,6 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de dimetil-sulfamóilo (0,27 ml, 0,251 mmoles). Se agita durante 20 h y se trata con metanol (0,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (39 mg, 61%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 505 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 42

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 60 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 482 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 43

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % a partir del trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 44

- 140 -

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del trans-8-fluor-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-
5 dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 396 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

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

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 51 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico (7,8:1)

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

EM m/e: 498 ([M+H]⁺).

Ejemplo 46

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 78 % a partir del cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ([M+H]⁺).

Ejemplo 47

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del cis-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-

- 141 -

dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 48

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 81 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 480 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 49

trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
benzo[e]azuleno
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 94 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 380 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 50

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 394 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 51

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

- 142 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 84 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 514 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 52

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 98 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 53

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 428 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 54

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 65 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexanocarboxílico

- 143 -

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

EM m/e: 498 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 55

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
10 con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 398 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 56

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 53 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-piridin-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al
15 procedimiento general (XII). EM m/e: 412 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 57

trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
20

y

Ejemplo 58

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

25 Se obtienen el trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-

- 144 -

carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (X) después de realizar la separación cromatográfica.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-pirimidin-2-il-ciclohexanocarboxílico

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

Se obtiene el trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 19 %. EM m/e: 481 ($[M+H]^+$).

10 Se obtiene el cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 36 %. EM m/e: 481 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 59

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ($[M+H]^+$).

20 Ejemplo 60

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al
25 procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 61

- 145 -

cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95 % a partir del cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-
5 2,3,5,10b-tetraaza-benzo-[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ([M+H]⁺).

Ejemplo 62

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

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 21 % a partir del cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).

Ejemplo 63

15 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70 % con arreglo al procedimiento general (X).

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

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

EM m/e: 509 ([M+H]⁺).

Ejemplo 64

25 clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-

- 146 -

ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 409 ([M+H]⁺).

Ejemplo 65

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 62 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 423
10 ([M+H]⁺).

Ejemplo 66

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 61 % con arreglo al procedimiento general (X).
15

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
20 EM m/e: 495 ([M+H]⁺).

Ejemplo 67

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ([M+H]⁺).
25

Ejemplo 68

- 147 -

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-metil-pirimidin-4-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 69

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 41 % con arreglo al procedimiento general (X).

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

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

EM m/e: 481 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 70

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 71

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-

- 148 -

4H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 72

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 495 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 73

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ($[M+H]^+$).

20 Ejemplo 74

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 75

- 149 -

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 50 % con arreglo al procedimiento general (X).

5 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 495 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 76

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 395 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 77

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 409 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 78

25 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 72 % con arreglo al procedimiento general (X).

- 150 -

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

5 EM m/e: 509 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 79

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 409 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 80

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 24 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 423 ($[M+H]^+$).

20 Ejemplo 81

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

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

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 59 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-piridazin-3-il-ciclohexanocarboxílico

- 151 -

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

EM m/e: 481 ($[M+H]^+$).

b) clorhidrato del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-a). EM m/e: 381 ($[M+H]^+$).

c) trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 15 % a partir del clorhidrato del cis/trans-8-cloro-1-(4-piridazin-3-il-ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (XII). EM m/e: 395 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 82

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 514 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 83

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

- 152 -

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 99 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 414 ([M+H]⁺)

5 Ejemplo 84

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 83 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-
10 dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno con arreglo al procedimiento general (XIII). EM m/e: 428 ([M+H]⁺).

Ejemplo 85

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % con arreglo al procedimiento general (X).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 516 ([M+H]⁺).

Ejemplo 86

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (XI-b). EM m/e: 416 ([M+H]⁺).

- 153 -

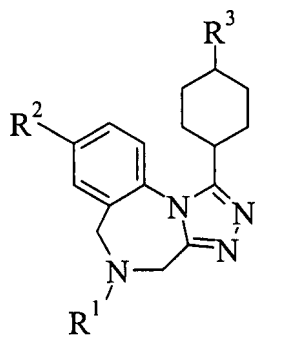
Ejemplo 87

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-
5 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno con arreglo al procedimiento general (XIII). EM m/e: 430 ($[M+H]^+$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que:

5 R^1 se elige entre el grupo formado por:

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,

10 iii) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,

iv) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,

15 v) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , cuyo alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ;

vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

20 vii) $S(O)_2-(CH_2)_q-NR^iR^{ii}$, en el que

q es el número 0 ó 1,

- 155 -

R^i y R^{ii} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , o R^i y R^{ii} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,

viii) $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en el que

r es el número 1, 2 ó 3,

R^{iii} y R^{iv} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , o R^{iii} y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , y

ix) $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^{vi}$, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} , o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es halógeno; y

R^3 es un anillo heteroarilo de 6 eslabones, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, haló-

- 156 -

geno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxialquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por:

i) H,

ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C₁₋₆,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir,

iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 OH,

v) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ está sin sustituir;

vi) cicloalquilo sin sustituir,

vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que q es el número 0,

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo

C₁₋₆,

viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que r es el número 2,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, y

ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que s es el número 1,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por

i) H,

ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alcoxi C₁₋₆, y

iii) cicloalquilo sin sustituir.

- 157 -

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por H, metilo, etilo, isopropilo, 2,2-difluor-etilo, 2-metoxi-etilo y ciclobutilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es cloro.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 se elige entre el grupo formado por

i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,

10 ii) pirazinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} ,

iii) piridazinilo sin sustituir y

iv) pirimidinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 alquilo C_{1-6} .

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^3 es

15 i) piridinilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno y alquilo C_{1-6} o

ii) pirazinilo sin sustituir.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^3 se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluor-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^3 se elige entre el grupo formado por piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo y pirazin-2-ilo.

25 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, elegido entre el grupo formado por:

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

- 158 -

- cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-
- 10 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etanona,
- 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-hidroxietanona,
- 1-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-(dimetilamino)etanona,
- 15 formiato,
- 2-(trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-metiletanamina,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 20 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
- 25 tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- 159 -

- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 cis-8-cloro-1-((1S,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 15 trans-8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 20 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,

- 160 -

- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-sulfonamida,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 10 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, diclorhidrato,
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 20 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 161 -

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

- 162 -

- trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-((1R,4S)-4-(3-fluor-piridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]tri-azolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-etil-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,

- 163 -

- trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-metil-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridazin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 10 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 20 trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4R)-4-(2-fluorpiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
- trans-tert-butilo 8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-cloropiridin-3-il)-ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato,
- 25 trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclo-hexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,

- 164 -

trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo, trans-8-cloro-1-((1R,4S)-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo y
 5 trans-8-fluor-1-((1R,4S)-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, elegido entre el grupo formado por:

- 10 trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo, trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
 15 benzo[e]azuleno, trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo, trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 20 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo, trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
 25 benzo[e]azuleno, trans-8-cloro-1-[4-(6-etil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 165 -

- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-isopropil-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 10 trans-8-cloro-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 20 trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(6-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

- 166 -

- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(4-cloropiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 trans-8-cloro-5-etil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-
- 20 benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 2-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-N-metiletanamina,
- 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etanona,

- 167 -

- 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-hidroxietanona,
 1-(trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)-2-(dimetilamino)etanona,
 5 trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(metilsulfonil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-cloro-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetil-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-sulfonamida,
 trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 10 trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 trans-8-fluor-1-(-4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 15 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo-[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 cis-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 20 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 25 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-(-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,

- 168 -

- trans-8-cloro-1-(-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(-4-(2-cloropiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-4H-benzo-[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(2-fluorpiridin-3-il)ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 10 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-8-cloro-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 20 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 169 -

- trans-8-cloro-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 5 trans-8-cloro-5-metil-1-(-4-(2-metilpirimidin-4-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-
- 20 a][1,4]diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(-4-(3-metilpirazin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,6-dimetil-pirazin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- 170 -

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

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, elegido entre el grupo formado por:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

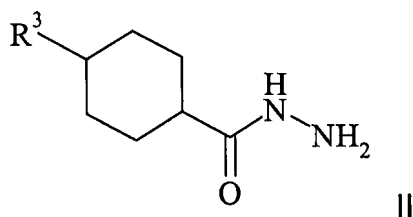
- 171 -

- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 5 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 10 benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.
- 15 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, elegido entre el grupo formado por:
- trans-8-cloro-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · 2 HCl,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
- 20 benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, diclorhidrato,

- 172 -

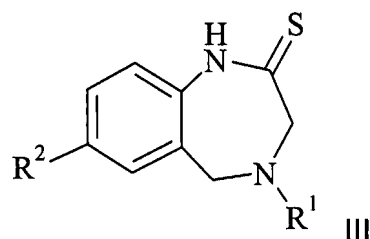
- trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-il)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-etil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
- trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-iso-propil-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- 10 trans-8-cloro-5-ciclobutil-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]di-azepina,
- trans-8-cloro-5-(2,2-difluoretil)-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina,
- 15 trans-8-cloro-1-(4-(3-fluorpiridin-2-il)ciclohexil)-5-(2-metoxietil)-5,6-dihidro-4H-benzo[e][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepina y
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-pirazin-2-il-ciclohexil)-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

14. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I según una
- 20 cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que consiste en el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula III

- 173 -



para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5 15. Un compuesto fórmula I, si se obtiene por el proceso según la reivindicación 14.

16. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 17. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

15 18. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

19. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-13, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

20

20. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis

25

- 174 -

hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

21. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 a un ser humano o a un animal.

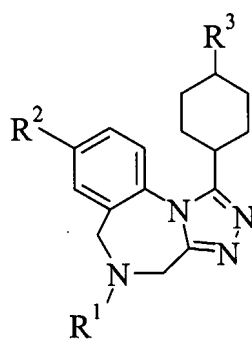
10 22. La invención tal como se ha descrito.

HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención se refiere a heteroaril-ciclo-hexil-tetraazabenz[e]azulenos de la fórmula I



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

10

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

15

20

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que comprenden sistemas ortocondensados y que presentan actividad biológica para el tratamiento de desórdenes del sistema endocrino.

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.
APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
SOLICITUD DE PATENTE PCT/EP2011/056071
ARTE FINAL (2)

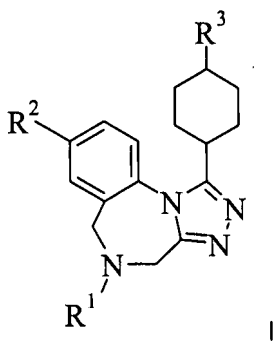
197

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 487/04	
(22) Fecha de solicitud: 24-09-12		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10160643.2	(32) Fecha 21-04-10	(33) País EP
		(72) Inventor(es): DOLENTE, Cosimo y SCHNIDER, Patrick.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 27-10-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-11		No. publicación: WO 2011/131596 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2011/056071			
(54) Título: "HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a heteroaril-ciclo-hexil-tetraazabenz[e]azulenos de la fórmula I



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

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

Sector: Compuestos heterocíclicos que comprenden sistemas ortocondensados y que presentan actividad biológica para el tratamiento de desórdenes del sistema endocrino.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-09-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

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

(72) Inventor(es): DOLENTE, Cosimo y SCHNIDER, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10160643.2	21-04-10	EP

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-12 (87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 27-10-11

Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-11 No. publicación: WO 2011/131596 A1

No. de solicitud: PCT/EP2011/056071

(54) Título: HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 24-09-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

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

(72) Inventor(es): DOLENTE, Cosimo y SCHNIDER, Patrick.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10160643.2	21-04-10	EP

10160643.2

21-04-10

13

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-11-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-11

No. de solicitud: **PCT/EP2011/056071**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 27-10-11

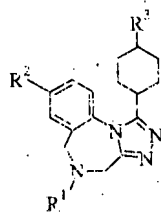
No. Publicación: **WO 2011/131596 A1**

(54) Título: HETEROARIL-CICLOHEXIL-TETRAAZABENZO[E]AZULENOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR V1A DE LA VASOPRESINA

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a heteroaryl-ciclo-hexil-tetraazabenzoflazulenos de la fórmula I



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados aquí descritos.

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

Sector: Compuestos heterocíclicos que comprenden sistemas ortocondensados y que presentan actividad biológica para el tratamiento de trastornos del sistema endocrino.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 October 2011 (27.10.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/131596 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 5/24 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/056071

(22) International Filing Date:
18 April 2011 (18.04.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10160643.2 21 April 2010 (21.04.2010) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F.
HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DOLENTE, Cosi-
mo [IT/CH]; Spitzwaldstrasse 143e, CH-4123 Allschwil
(CH). SCHNIDER, Patrick [CH/CH]; Bimbaumweg 15,
CH-4103 Bottmingen (CH).

(74) Agent: MUELLER-AFRAZ, Simona; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

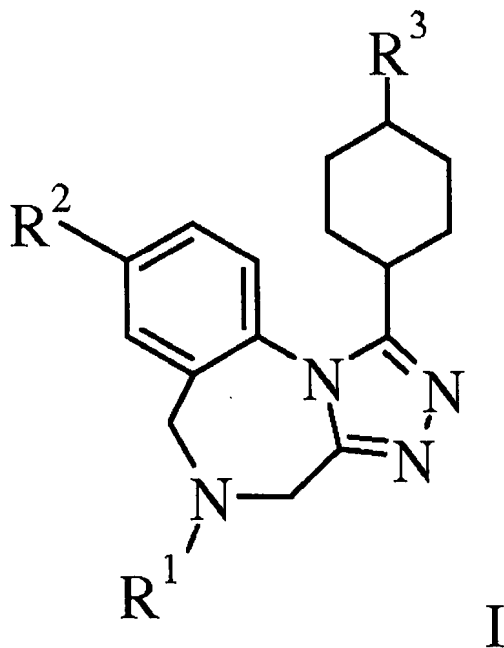
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

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

Published:

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

(54) Title: HETEROARYL-CYCLOHEXYL-TETRAAZABENZO[E]AZULENES AS VASOPRESSIN VIA RECEPTOR AN-
TAGONISTS



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

WO 2011/131596 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
26636 WO		
International application No.	International filing date (day/month/year)	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
PCT/EP2011/056071	18/04/2011	21/04/2010
Applicant		
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

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

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

1. Basis of the report

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

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

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

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

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

HETEROARYL - CYCLOHEXYL - TETRAAZABENZO [E] AZULENES AS VASOPRESSIN VIA RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/056071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/5517 A61P5/24
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/068466 A1 (PFIZER LTD [GB]; RYCKMANS THOMAS [GB]; PFIZER [US]) 28 July 2005 (2005-07-28) claims; examples; table 2 -----	1-22
A	WO 2006/021882 A1 (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [GB]) 2 March 2006 (2006-03-02) claims; examples 1-3, 9; table 2 -----	1-22
A	WO 2004/074291 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; JOHNSON PATRICK STEPHEN []) 2 September 2004 (2004-09-02) claims; examples 1-18, 38-101, 104, 110 -----	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2011

Date of mailing of the international search report

12/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gavriliu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/056071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005068466 A1	28-07-2005	BR PI0506848 A EP 1706409 A1 JP 2007517857 T	12-06-2007 04-10-2006 05-07-2007

WO 2006021882 A1	02-03-2006	BR PI0514458 A CA 2578370 A1 EP 1784408 A1 JP 2008510789 T US 2007249585 A1	10-06-2008 02-03-2006 16-05-2007 10-04-2008 25-10-2007

WO 2004074291 A1	02-09-2004	AR 043210 A1 CL 2932004 A1 CN 1751047 A GT 200400020 A NL 1025527 C2 NL 1025527 A1 PA 8596101 A1 PE 02222005 A1 UY 28201 A1	20-07-2005 07-01-2005 22-03-2006 21-09-2004 14-03-2005 23-08-2004 04-08-2005 13-04-2005 30-09-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2011/056071

International filing date (day/month/year)
18.04.2011

Priority date (day/month/year)
21.04.2010

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

21. 2. 2012 *he*

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

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

☒ Box No. I Basis of the opinion

☐ Box No. II Priority

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

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Gavrilliu, Daniela Telephone No. +49 89 2399-8274	
--	--	--	---

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/056071

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations
- see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2011/056071

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2005/068466 A1 (PFIZER LTD [GB]; RYCKMANS THOMAS [GB]; PFIZER [US]) 28 July 2005 (2005-07-28)
- D2 WO 2006/021882 A1 (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [GB]) 2 March 2006 (2006-03-02)
- D3 WO 2004/074291 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; JOHNSON PATRICK STEPHEN []) 2 September 2004 (2004-09-02)

2 Claim 21 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

3 **Novelty** (Article 33(1) and (2) PCT)

The present compounds of formula (I) are novel over D1-D3 compounds on account of the presence of a cyclohexyl moiety instead of a piperidine derivative. Consequently, the subject-matter directed to compounds of formula (I), their pharmaceutical compositions and uses appears to fulfill the requirements of article 33(1) and (2) PCT.

4 **Inventive step** (article 33(1) and (3) PCT)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2011/056071

The present application discloses tetraazabenz[E]azulenes useful to treat diseases connected to the modulation of the vasopressin receptors. D2, which is considered as being the closest prior art, discloses tetraazabenz[E]azulenes with the same pharmacological use as the present ones and which differ from the present compounds through the presence of a piperidine moiety instead of a cyclohexyl ring. The technical problem underlying the present application is to be seen in the provision of further tetraazabenz[E]azulenes useful as vasopressin V1A modulators. Having regard to both the structure and the pharmacological profile of the compounds disclosed in the prior art, it would appear, that this problem has been solved in an inventive manner, since the skilled person, faced with the problem defined above, would have not replace the N-heterocycle from position 4 from the core-structure by a cyclohexyl moiety these activities from the compounds claimed arrived to the present compound with the expectation that the same qualitative effect are maintained (the present pharmacological data-pages 48-49). Accordingly, the subject-matter claimed appears to meet the requirements of Article 33(1) and (3) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 22 does not define the subject-matter for which protection is sought in a clear manner so that the requirements of Article 6 PCT are not fulfilled.

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

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

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

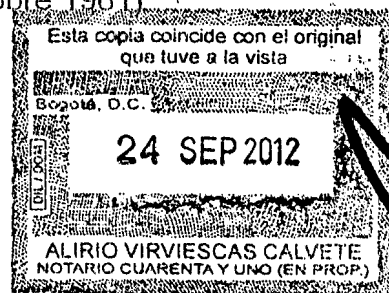
1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario



Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

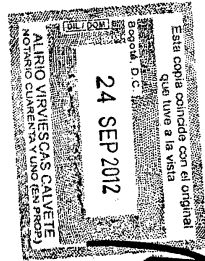
Maria Mercedes Uricechea
 Maria Mercedes Uricechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651
Mang Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12: 12
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

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

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

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

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

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

Dado y firmado



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

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

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

Given and signed this 11th day of August 2012
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebelt
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

En el día de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise St. a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es el titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la mencionada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, Ciudad de Basilea, con fecha 19.06.1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 1 No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland

Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise St. came both Swiss citizens and Swiss residents to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

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

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

Dr. P. Kuster
Notar

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



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

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

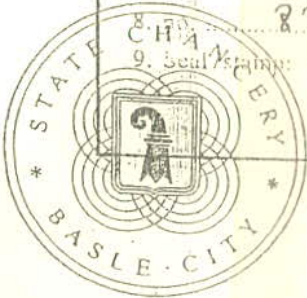
2. is signed by P. Kuch
3. in his/her function as Att. Notar
4. and certified by the seal of the Comité

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on 28.35 / 11 226

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

8. CHA 9. Seal/Stamp: 10. Signature: P



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0082894
		Bogotá D.C., Agosto 14 de 2012 - 09:38:41

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	47773	14/05/2012		150.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99591	10/10/2011		485.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			<u>\$590.000.00</u>
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-165814- -00000-0000
Fecha: 2012-09-24 16:46:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194



No. 12-165814- -00000-0000

Fecha: 2012-09-24 16:46:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒

Indicación que se solicita una PCT

2 ☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

194 ☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐